

# **Katheterablation des AV-Knotens mit Implantation frequenzadaptiver Herzschrittmachersysteme: Behandlung therapierefraktärer atrialer Tachyarrhythmien.**

Methoden und klinische Behandlungsergebnisse

## **Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Gregor Siemon  
aus Alsfeld

Gießen 1999

Aus dem Max-Planck-Institut für Physiologische und Klinische Forschung  
Kerckhoff-Klinik  
Leiter: Prof. Dr. Schlepper  
in Bad Nauheim

Gutachter: Prof. Dr. Schlepper  
Gutachter: Prof. Dr. Hehrlein

Tag der Disputation: 28.10.1999

für meine Familie

## Inhalt

<b>1. Einleitung</b>	01
<b>2. Patienten und Methoden</b>	07
2.1. Indikation-therapierefraktäres Vorhofflimmern	07
2.2. Patienten	08
2.3. Prä- und postinterventionelle Diagnostik	10
2.4. AV-Knoten-Ablation	11
2.5. Frequenzadaptive Schrittmacherimplantation	13
2.5.1. Schrittmacher mit automatischem Mode-Switch	16
2.6. Klinische Langzeitnachbeobachtung	17
2.7. Postklinische Langzeitnachbeobachtung	18
2.8. Untersuchung neurohumoraler Parameter bei frequenzadaptiver Schrittmachertherapie	19
2.9. Statistik	20
<b>3. Ergebnisse</b>	21
3.1. Klinische Untersuchungsergebnisse präinterventionell	21
3.1.1. Klinische Untersuchungen	21
3.1.2. Anamnestische Angaben: Symptomatik und Vorbehandlung	25
3.2. AV-Knoten-Ablation: Verfahren, Ergebnisse	28
3.2.1. Ablationsverfahren	28
3.2.2. Gleichstromablation	29
3.2.3. Radiofrequenzstrom-Ablation	30
3.2.4. Ablationsergebnisse - EKG-Veränderungen	31
3.3. Schrittmachertherapie	31
3.3.1. Therapie bei chronischer Vorhofarrhythmie	33

<b>Inhalt</b>	
3.3.2. Therapie bei paroxysmaler Vorhoffarrhythmie	33
3.3.3. Ergebnisse der Schrittmacherambulanz	34
3.3.4. Komplikationen im Rahmen der Schrittmacherversorgung	35
3.4. Klinische Nachbeobachtungsperiode	36
3.5. Langzeitnachbeobachtung	39
3.5.1. Präinterventionelle Diagnostik und Demographie	39
3.5.2. Ablation	40
3.5.3. Schrittmacherversorgung	41
3.5.4. Postinterventionelle Klinik	41
3.5.5. Ergebnisse der Fragebogenauswertung	41
3.5.5.1. Verstorbene Patienten	45
3.5.5.1.1. Mortalitätsraten: Patienten mit und ohne organische Herzkrankheit	47
3.6. Untersuchung neurohumoraler Parameter	48
<b>4. Diskussion</b>	<b>51</b>
4.1. Medikamentös-therapierefraktäres Vorhofflimmern	51
4.2. Nichtpharmakologische Therapieverfahren	52
4.2.1. Gleichstromablation	54
4.2.2. Komplikationen bei Gleichstromablation	55
4.2.3. Hochfrequenzstromablation	57
4.2.4. Komplikationen bei Hochfrequenzstromablation	59
4.3. Schrittmachertherapie	60
4.3.1. Bedeutung der chronotropen Kompetenz	61
4.3.2. AV-Synchronizität und Vorhofbeitrag	62
4.3.3. Möglichkeiten der Frequenzadaptation	64
4.3.3.1. QT-Schrittmacher	64
4.3.3.2. Aktivitätsgesteuerte Systeme	65
4.3.3.3. Atemabhängig-regulierte Schrittmacher	67

<b>Inhalt</b>	
4.3.3.4. Sonstige Systeme	68
4.3.4. Automatischer Mode-Switch - Tachykardieerkennung	70
4.4. AV-Knoten-Ablation und Schrittmacherimplantation- klinische Nachbeobachtungsperiode	72
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>77</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>79</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>94</b>
<b>8. Lebenslauf</b>	<b>95</b>

# 1. Einleitung

Herzrhythmusstörungen lassen sich nach ihrem Ursprung in ventrikuläre und supraventrikuläre Rhythmusstörungen gliedern, wobei im folgenden das Hauptaugenmerk auf supraventrikuläre tachykarde Herzrhythmusstörungen gelegt werden soll.

Neben den regelmäßigen supraventrikulären Tachykardien auf dem Boden von zusätzlich angelegten Leitungsbahnen sind hier in erster Linie supraventrikuläre Tachyarrhythmien zu nennen. Bei diesen Formen von Herzrhythmusstörungen ergeben sich neben einer Beschleunigung des Pulsschlages für die betroffenen Patienten zusätzlich subjektiv schwere Beeinträchtigungen durch die Unregelmäßigkeit der Kammererregung. Ursache dieser Tachyarrhythmien ist in den allermeisten Fällen das Vorhofflimmern oder das Vorhofflattern; beide Rhythmusstörungen können chronisch als auch hin und wieder, also paroxysmal, auftreten. Bei einer Häufigkeit dieser Rhythmusstörung von 0,5% der Gesamtbevölkerung [57] mit einer zusätzlichen Konzentration im höheren Lebensalter ergeben sich alleine aufgrund dieser Diagnose eine Vielzahl von Krankenhauseinweisungen mit entsprechenden Aufwendungen und Folgekosten. Bei den über 60jährige Patienten findet sich eine Prävalenz von 2-4% für paroxysmales oder chronisches Vorhofflimmern [74]. Da die Tachyarrhythmie häufig klinischer Ausdruck anderer kardialer Erkrankungen ist, darf dieses Krankheitsbild nicht unterschätzt werden.

Diesen supraventrikulären Tachyarrhythmien, insbesondere dem Vorhofflimmern und -flattern, liegen Störungen einer gerichteten Erregungsausbreitung über die Vorhöfe zugrunde, welche Bedingungen für sich ausbildende, ungeordnete kreisende Erregungen schaffen. Dadurch kommt es atrial zu Frequenzen, die vom Atrioventrikularknoten als "Filter" auf dem Weg zur Herzkammer aufgrund seiner Leitungseigenschaften nur unregelmäßig oder in einem festen Verhältnis übergeleitet werden [45]. Beide Rhythmusstörungen unterscheiden sich in ihrer Vorhoffrequenz. Während man beim Vorhofflattern Frequenzen von 200-300/min findet, bei welchen sich hämodynamisch - wenn auch eingeschränkt - noch ein geordneter Kontraktionsablauf der Vorhöfe ergibt, liegen die atrialen Frequenzen

beim Vorhofflimmern über 320/min; der Vorhof "steht", es kommt nicht mehr zu einer gerichteten Blutströmung ventrikulwärts. Diese unterschiedlichen Frequenzen stellen sich auch im Oberflächenelektrokardiogramm dar: während sich beim Vorhofflattern noch "sägezahnartige" p-Wellen abgrenzen lassen, findet sich beim Vorhofflimmern eine mehr oder weniger stark verzitterte isoelektrische Linie zwischen den QRS-Komplexen. Vorhofflimmern ist in den meisten Fällen Ausdruck oder Teil einer anderen kardialen Grundkrankheit. Hier kommen in erster Linie Herzerkrankungen in Frage, welche zu einer Vergrößerung, Druck- oder Volumenbelastung oder Minderdurchblutung der Vorhöfe führen. Bei rheumatischen oder degenerativen Mitralklappenveränderungen ist Vorhofflimmern pathognomonisch, häufig findet es sich bei Patienten, welche an einer koronaren Herzkrankheit leiden ebenso wie bei Hypertonikern [104]. Trotz dieser Tatsache bleibt die atriale Rhythmusstörung in aller Regel auch *nach* ausreichender Therapie der kardialen Grundkrankheit bestehen und tritt klinisch für den betroffenen Patienten um so mehr in den Vordergrund. Nur in einem kleinen Teil der Fälle findet sich sogenanntes idiopathisches Vorhofflimmern, bei welchem es sich um eine Ausschlußdiagnose - also von interkurrenten Herzerkrankungen - handelt [104]. Genau dieser Umstand ist für die Patienten aber von entscheidender Bedeutung, da mit den erwähnten Grunderkrankungen häufig auch eine Einschränkung der linksventrikulären Auswurfraction einhergeht. Die spätdiastolische Erhöhung der Vorlast durch eine geregelte Vorhofkontraktion kommt gerade Patienten mit myokardialer Schädigung verstärkt zugute und ist bei Vorhofflimmern nicht mehr gegeben [15], woraus sich auch die ausgeprägt klinische Symptomatik dieser Patienten im Rahmen der Tachyarrhythmie erklären läßt. Neben diesen Ursachen finden sich auch toxikologische Ursachen für die Entstehung von Vorhofflimmern, wozu das "holiday-heart-syndrom" zählt, bei welchem die Rhythmusstörung auf Alkoholgenuß zurückgeführt wird.

Elektrophysiologisch liegt dem Vorhofflimmern - im Gegensatz zum größeren Vorhofflattern - eine kreisende Erregung auf zellulärer Ebene zugrunde ("micro-reentry") [74,89]. Diese kreisende Erregung kann sich nur aufgrund eines Mißverhältnisses zwischen Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erregung einerseits sowie Dauer von absoluten und relativen Refraktärperioden andererseits aufrecht erhalten. Verzögerte Erregungsausbreitung sowie eine kürzere absolute Refraktärzeit können Vorhofflimmern begünstigen [75]. Damit sich die atrial



kreisende Erregung nicht selber "auslöscht", indem sie auf absolut refraktäres Myokard trifft, sind mindestens 3 - 6 voneinander unabhängige Erregungswellen notwendig [13]. Diese Erregungswellen breiten sich ungeordnet über die Vorhöfe aus. Diese Tatsache gewährleistet, daß jeweils erregbares, also nicht mehr refraktäres Myokard erreicht wird. Neben diesen Mechanismen sind für die Auslösung der Rhythmusstörung insbesondere bei dem sogenannten idiopathischem Vorhofflimmern (lone atrial fibrillation) nervale Faktoren verantwortlich. Hierbei muß zwischen vagal und adrenerg induziertem Vorhofflimmern unterschieden werden [117]. Ein erhöhter Vagotonus, der vor allem nachts auftritt, verändert die Leitungseigenschaften des Vorhofmyokards derart, daß eine kreisende Erregung begünstigt wird. Andererseits manifestiert sich daß seltenere adrenerg induzierte Vorhofflimmern in erster Linie unter physischer und/oder psychischer Belastung [21]. Diese Unterteilung ist vor allem für die medikamentöse Therapie bedeutsam [21].

In der klinischen Ausprägung spielen für die Patienten vor allem die Pulsunregelmäßigkeit sowie die tachykarden Phasen die Hauptrolle. Wo bei einem Teil der Patienten bei Fehlen von Symptomen die Dauer des Vorhofflimmerns nicht abzusehen ist finden sich andere Menschen, welchen jeden "irregulären" Schlag spüren; bei paroxysmalem oder chronischem Vorhofflimmern sind solche Patienten häufig so beeinträchtigt, das ein normales Leben aufgrund von Ängsten bei Auftreten der Arrhythmie fast nicht möglich ist. Die Ausprägung der Klinik im Rahmen der Tachyarrhythmie hängt neben der maximal erreichten Frequenz auch von der linksventrikulären Auswurfraction ab, da der Vorhofbeitrag, welcher beim gesunden Herzen um 20% des Minutenvolumens liegt, anteilig bei eingeschränkter Pumpfunktion an Bedeutung noch zunimmt [28,15]. Klinisch finden sich bei den Patienten in erster Linie Atemnot oder Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit bis hin zu pectanginösen Beschwerden. Ist bei eingeschränkter Pumpfunktion und Tachykardie unter Vorhofflimmern die Diastolendauer zu kurz, um eine ausreichende Ventrikelfüllung zu erzielen, werden die Patienten präsynkopal mit Schwindel, Kreislaufschwäche oder synkopal mit Verlust des Bewußtseins. Synkopen finden sich jedoch auch bei der Bradyarrhythmia absoluta aufgrund einer eingeschränkten AV-Knotenüberleitungskapazität und ventrikulären Bradykardien, welche vom tachykarden Vorhofflimmern abgegrenzt werden müssen. Klinisch ergibt sich eine Parallele zum Syndrom des kranken Sinusknotens (Brady-Tachy-Syndrom), bei

welchem sich neben Bradykardien bis hin zu Synkopen auch tachykarde Phasen mit Schwindel, Atemnot, Kreislaufdepression und Angina pectoris finden.

Eine Folge des paroxysmalen oder chronischen Vorhofflimmerns ist eine unzureichende Kontraktion der Vorhöfe und damit ein erhöhtes Risiko für die Bildung von intraatrialen Thromben. Diese, meistens links atrial gelegenen Gerinnsel können dann zu Embolien, in der Regel in das zentrale Nervensystem, führen [62]. Deswegen ist eine suffiziente Prophylaxe durch frühzeitige Marcumarisierung dieser Patienten bei Fehlen von Kontraindikationen unbedingt erforderlich, was um so mehr vor geplanten elektrischen oder medikamentösen Kardioversionen in Sinusrhythmus gilt.

Aus den oben dargestellten Beschwerden ergibt sich die Zielsetzung einer Therapie dieses Symptomenkomplexes: zur Verbesserung der subjektiven Situation ist eine ausreichende Frequenzkontrolle nach oben bei den tachykarden Phasen zu fordern, welche gleichzeitig nicht zu klinisch relevanten Bradykardien führt. Neben dem Erhalt oder der Erlangung - durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion - von Sinusrhythmus hat eine wirksame medikamentöse Therapie also vor allem zur Aufgabe, selbst unter Belastung Kammerfrequenzen von mehr als 120/min bei herzkranken Patienten zu vermeiden. Die vielfältigen, unterschiedlichen Pharmaka, welche hierfür verfügbar sind, werden nach Vaughan Williams [137] in die Klassen I bis IV eingeteilt. Die Indikationsstellung änderte sich, als im Rahmen der CAST-Studie eine erhöhte Mortalität für die Therapie ventrikulärer Rhythmusstörungen mit Klasse-I-Antiarrhythmika gezeigt wurde [133], jedoch mit der Einschränkung für Patienten mit verminderter Herzfunktion in der Regel auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit. Hieraus ergaben sich auch Auswirkungen auf die Pharmakotherapie supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen in Bezug auf die Bewertung möglicher Nebenwirkungen. Nach der Einteilung von Vaughan Williams finden sich in der Klasse I Hemmstoffe der Natriumkanäle, in Klasse II Betarezeptorenblocker mit oder ohne Selektivität, in Klasse III "Kalium-Ausstrom-Antagonisten" und in der Klasse IV die klinisch gut etablierten Kalziumantagonisten. Die Natriumkanalhemmer werden nach ihrer Wirkung auf die Dauer des Aktionspotentials (AP) in Ia (AP verkürzt), Ib (AP verlängert) und Ic (AP gleichbleibend) unterteilt [133]. Jedoch finden sich neben zum Teil nicht-tolerablen und interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungen in Form einer Proarrhythmie - exemplarisch seien hier die Torsade-de-pointes-Tachykardien

genannt [47,118,86] - ein nur unzureichender Therapieeffekt. Obwohl in der Frühphase einige medikamentöse Therapieschemata Sinusrhythmus erzielen können, findet sich in längeren Nachbeobachtungszeiträumen eine Effizienz unter 70 % [20,55]. Coplen konnte in seiner durchgeführten Metaanalyse neben dem Nutzen einer Langzeittherapie mit Chinidin deren Risiken eindrucksvoll darstellen, welche in einer deutlich erhöhten Mortalität unter dieser Therapie zum Ausdruck kam [19].

In Bezug auf die Fragestellung nach der Effizienz einer medikamentösen Therapie mit neueren Antiarrhythmika in Form einer "Frequenzökonomisierung" im Gegensatz zum Erreichen eines Sinusrhythmus bleibt die zur Zeit laufende Multicenterstudie PIAF abzuwarten, welche sich gerade dies zum Inhalt gemacht hat und den Erfolg von Amiodarone, Diltiazem sowie Sotalol untersucht.

Für die Patienten, welche entweder nicht-tolerable Nebenwirkungen erlitten oder medikamentös nur unzureichend therapiert werden konnten war lange Zeit keine optionale Therapie verfügbar. Erst mit der Einführung der elektrophysiologischen Katheteruntersuchung 1969 durch Scherlag [116] ergaben sich neue therapeutische Ansätze. Eher "zufällig" kam es durch Vedel zur ersten AV-Knoten-Ablation [138] im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung mit dem Ergebnis eines stabilen drittgradigen AV-Blocks. Zu Beginn der sich hieraus ergebenden Überlegungen etablierte sich die Methode zur Therapie lebensbedrohlicher, atrialer Tachykardien [39,115] durch Applikation von Gleichstromschocks (DC) unter Kurznarkose im Bereich des AV-Knotens [54].

Untrennbar mit der AV-Knoten-Ablation verbunden mußte jedoch eine Schrittmachertherapie sein, um stabile Ruhfrequenzen und einen adäquaten Anstieg der Herzfrequenz unter Belastung zu erreichen. Nachdem es 1959 durch Elmquist et al. erstmals zu einer Schrittmacherimplantation gekommen war [23], wurden diese Aggregate in den nächsten Jahren und Jahrzehnten kontinuierlich weiterentwickelt. Neben kleineren und leistungstärkeren Batterien ergab sich im Bereich der Mikroelektronik ein bemerkenswerter Fortschritt, mit multiprogrammierbaren Systemen [73]. Entscheidend für die Kombinationsbehandlung war die Entwicklung von frequenzadaptiven Systemen, welche den Belastungszustand des Trägers über verschiedene Wege ermitteln und entsprechend mit einer höheren Frequenz stimulieren [32,110,127]. Erst so war aus Kombination von AV-Knoten-Ablation und *frequenzadaptiver* Schrittmachertherapie die Möglichkeit für eine annähernd normale Belastbarkeit der Patienten gegeben.

Ende der achtziger Jahre wurde die Gleichstromablation des AV-Knotens durch die Anwendung von Radiofrequenzstrom mit Frequenzen im Megahertzbereich abgelöst. Neben der Tatsache, daß die Prozeduren jetzt nicht mehr in Kurznarkose durchgeführt werden mußten zeigte sich für diese Energieform, deren Wirkprinzip ein thermisches ist, eine deutlich bessere Steuerbarkeit [49]. Zugleich fand sich eine besser verträgliche sowie sicherere Methode zur Durchtrennung des spezifischen Erregungsleitungsgewebes [49,91] so daß die Indikation weiter gefaßt werden konnte: auch Patienten ohne lebensbedrohliche, jedoch mit klinisch sehr ausgeprägtem, tachykardem und konservativ therapierefraktären atrialen Tachykardien konnten jetzt einer solchen Therapie unterzogen werden.

Eine für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern sehr günstige Therapieoption stellte die Entwicklung eines sogenannten "mode-switches" bei den Schrittmachern dar. Die Aggregate können dabei - als Zweikammersystem - über die atriale Elektrode Vorhoftachykardien erkennen und von einer DDD- in eine VVI-R, respektive DDI-R-Betriebsart wechseln. Bei Wiederauftreten von Sinusrhythmus ist dieser Vorgang reversibel, der Schrittmacher nimmt seinen normale Zweikammerbetrieb wieder auf..

Die vorliegende Arbeit soll neben der Darstellung dieser Therapieform zeigen, welche Ergebnisse in einem längeren Nachbeobachtungszeitraum für die Patienten erzielt werden können. Gezeigt wird auch ein Wandel der Therapieformen über die Verlaufsbeobachtung aus Innovationen der Ablations- und Schrittmachertechniken. In Bezug auf die Schrittmachertherapie soll aber auch diskutiert werden, wie eine minimal - technische Versorgung mit der größten Effizienz erreicht werden kann; dies hat insbesondere für die unterschiedlichen Ausprägungen des Vorhofflimmerns Konsequenzen. Abschließend sollen neben den objektivierbaren Veränderungen der Hämodynamik auch ein Blick auf die subjektiv - klinischen Verbesserungen für die Patienten geworfen werden, denn die präinterventionelle Symptomatik ist bei dieser sehr häufigen Rhythmusstörung für die Therapieentscheidung von zentraler Bedeutung.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Indikation - therapierefraktäre atriale Tachykardien

Neben Vorhofflimmern und -flattern finden sich weitere regelmäßige, atriale Tachykardien, welche sich einer medikamentösen Therapie entziehen. Diese Rhythmusstörungen, welche aufgrund einer kreisenden Erregung genauso wie durch fokale Impulsbildung entstehen können sind mit der AV-Knoten-Ablation und konsekutiver Schrittmacherimplantation prinzipiell ebenso therapierbar wie Vorhofflattern, WPW-Syndrome oder AV-Knoten-reentry-Tachykardien. Die drei letztgenannten supraventrikulären Rhythmusstörungen verursachen wie die atrialen Tachykardien regelmäßige Herzrhythmusstörungen durch den Mechanismus der kreisenden Erregung. Gerade die akzessorischen Leitungsbahnen, welche nur retrograd leiten ("verborgenes bzw. concealed WPW") sind in der Regel im Oberflächenelektrokardiogramm während der anfallsfreien Phasen nicht zu erfassen. Diese "verborgenen" WPW-Syndrome sind mittlerweile jedoch ebenso wie die AV-Knoten-reentry-Tachykardie und das Vorhofflattern spezifischen Ablations- und Modifikationsmethoden zugänglich, so daß im Regelfall die normale AV-Überleitung erhalten wird und eine zusätzliche Schrittmachertherapie nicht notwendig ist. Zusätzlich zur Ablation akzessorischer Leitungsbahnen sowie zur Modifikation des AV-Knotens wurde speziell für Vorhofflattern erst in jüngster Zeit eine effiziente Ablationsmethode entwickelt. Da diese Arbeit im Hinblick auf die Ablationsmethoden auch eine Weiterentwicklung über den Zeitraum der Datenerhebung widerspiegelt finden sich größtenteils nur Patienten mit Vorhofflimmern, an zweiter Stelle gefolgt von Vorhofflattern. Nach oben gesagtem wird sich jedoch auch der Anteil dieser Rhythmusstörung an der zu beschreibenden Methode in Zukunft verringern.

Der Terminus des "therapierefraktären Vorhofflimmerns" ist ein klinischer Begriff, der Patienten einschließt, welche medikamentös nicht effizient zu behandeln sind. Hierbei ergeben sich prinzipiell folgende zwei Möglichkeiten: 1. Bei Patienten, die an chronischem, permanentem Vorhofflimmern leiden und eine Kardioversion in

Sinusrhythmus nicht gelingt wird primär versucht, sie medikamentös so zu therapieren, um eine ausreichende Frequenzkontrolle herzustellen. Hier kommen in erster Linie Calciumantagonisten, Betablocker, und bei begleitender Herzinsuffizienz zusätzlich Digitalis in Betracht. Kann medikamentös jedoch eine ausreichende Frequenzkontrolle nicht erreicht werden, muß von therapierefraktärem Vorhofflimmern ausgegangen werden. In erster Linie sind hier die klinischen Beschwerden entscheidend. Die von den Patienten häufig geschilderten Symptome während der Phasen der schnellen Überleitung sind Atemnot, Leistungseinschränkung sowie eine präsynkopale Symptomatik mit Schwindel und Kreislaufschwäche. 2. Patienten, die an paroxysmalem Vorhofflimmern leiden, bedürfen während der sinusrhythmischen Phasen keiner Frequenzkontrolle. Vielmehr äußert sich das Versagen der medikamentösen Therapie hier durch stark ausgeprägte klinische Beschwerdesymptomatik während der Attacken mit Vorhofflimmern, häufig in Kombination mit schneller Überleitung. Neben den schon oben angeführten Symptomen wird nicht selten über Angina pectoris bei laufender Tachykardie berichtet. In manchen Fällen, vor allem in Kombination mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, kommt es zu Synkopen beim Wechsel von Sinusrhythmus zu Vorhofflimmern und umgekehrt aufgrund von Pausen in der Herzschlagfolge.

Beiden Gruppen ist gemeinsam, daß im Regelfall unterschiedliche Antiarrhythmika angeordnet wurden, um die Patienten zu behandeln. Häufig wurden auch Kombinationen aus mehreren Antiarrhythmika verordnet, um Beschwerdefreiheit zu erreichen. Die im Rahmen dieser Arbeit mit eingeschlossenen Patienten gehören zu den beiden oben genannten Gruppen und waren über individuell unterschiedliche, jedoch längere Zeiträume medikamentös nicht therapierbar. Für die Definition "nicht therapierbar" waren in erster Linie klinische Gesichtspunkte, aber auch Anfallshäufigkeit und -dauer ausschlaggebend sowie die Anzahl der frustan verordneten Antiarrhythmika.

## **2.2. Patienten**

In die Arbeit eingeschlossen wurden insgesamt 141 konsekutive Patienten, die wegen ihrer atrialen Rhythmusstörung und gleichzeitig fehlender therapeutischer

Beeinflußbarkeit der Kerckhoff-Klinik zugewiesen wurden. Dieses Kollektiv stellte sich zwischen März 1989 und März 1995 in unserem Hause zur interventionellen Therapie vor. Das mittlere Alter liegt bei  $63,7 \pm 8,8$  Jahre mit einer Spannweite zwischen 38 bis 84 Jahren. Die Patientenzahl setzt sich aus 87 Männern - entsprechend 61,7 % - und 54 Frauen (38,3 %) zusammen. Innerhalb aller eingeschlossenen Patienten waren kardiale Grunderkrankungen wie folgt vertreten, wobei Mehrfachnennungen - mit Ausnahme der Ausschlußdiagnose idiopathisches Vorhofflimmern - möglich waren:

<b>Koronare Herzkrankheit:</b>	73 Patienten (51,7%)
<b>Hypertonus:</b>	67 Patienten (47,5%)
<b>Dilatative Cardiomyopathie:</b>	10 Patienten (7,1%)
<b>Valvuläre Herzerkrankungen:</b>	14 Patienten (9,9%)
<b>Folge einer Myocarditis:</b>	04 Patienten (2,8%)
<b>Angeborene Herzfehler:</b>	04 Patienten (2,8%)
<b>Idiopathisches Vorhofflimmern:</b>	28 Patienten (19,8%)

Tab. 1: Zugrundeliegende Herzerkrankungen

Definitionsgemäß finden sich in der Gruppe mit idiopathischem Vorhofflimmern nur solche Patienten, bei welchen keinerlei kardiale Grunderkrankung zu erfassen ist. Als zugrundeliegende Rhythmusstörung fand sich Vorhofflimmern bei 118 Patienten gefolgt von Vorhofflattern bei 11 Patienten; die übrigen Patienten litten an einer atrialen Tachykardie. Bei sechs Patienten fand sich neben paroxysmalem Vorhofflimmern eine AV-Knoten-reentry-Tachykardie. Von den Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern bestand zur Zeit der Aufnahme bei 68 Patienten die Rhythmusstörung permanent, während 61 Patienten an einer paroxysmalen Form litten. Unter den 141 Patienten fanden sich insgesamt 14 Patienten mit einem Diabetes mellitus als Begleiterkrankung.

Alle Patienten wurden uns mit der Fragestellung möglicher therapeutischer Optionen bei medikamentös nicht ausreichend behandelbarem atrialen Rhythmusstörungen von anderen Krankenhäusern oder niedergelassenen Ärzten

zugewiesen. Die Entscheidung zur Ablation und Schrittmacherimplantation erfolgte nach eingehender Besprechung mit den Patienten sowie vor allem im Hinblick auf die Schwere der klinischen Symptomatik. Im Mittel befanden sich die Patienten zu Zeitpunkt der Aufnahme seit  $9,4 \pm 7,1$  Jahren wegen ihrer jeweiligen Rhythmusstörung in Behandlung.

### **2.3. Prä - und postinterventionelle Diagnostik**

Im Rahmen der präinterventionellen Diagnostik wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Vor jeder apparativen Diagnostik erfolgte eingehende klinische Untersuchung. Neben subjektiven, die Lebensqualität der Patienten einschränkenden Symptomen ging es dabei auch um die durch den behandelnden Arzt einzuschätzende Leistungsfähigkeit, welche in Form der NYHA - Klassifikation durchgeführt und gegebenenfalls belastungsergometrisch dokumentiert wurde.

Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern war ein EKG - Dokument zwingend erforderlich, um andere supraventrikuläre Rhythmusstörungen als Ursache ausschließen zu können. Hierbei kamen neben Langzeit-EKG-Registrierungen zur Gewinnung der EKG-Dokumente auch sogenannte Event-Recorder zum Einsatz, mit denen die Patienten über eine Woche die Möglichkeit einer Aufzeichnung von 10 Ereignissen hatten. Die damit erhaltenen Dokumente einer atrialen Herzrhythmusstörung bei klinischer Tachykardie wurden für alle Patienten ausgewertet.

Mit Hilfe der Echokardiographie erfolgte über m-Mode, zweidimensionale Darstellung und Doppleruntersuchung vor und nach den elektrophysiologischen Untersuchungen bzw. Ablationen die Messung und Erfassung folgender Parameter: linksatrialer Durchmesser, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Veränderung an der Klappenfunktion. Diese Untersuchungen wurden an einem Echokardiographiegerät vom Typ HP 2500, Hewlett-Packard Inc., durchgeführt.

Konnte einer klinischen Beschwerdesymptomatik ein elektrokardiographisches Dokument nicht eindeutig zugeordnet werden, so wurde eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt. Über Punktion der Vena femoralis wurde hierbei ein



Katheter im hohen rechten Vorhof sowie ein weiterer in der His-Bündel-Region und im rechten Ventrikel platziert. Über eine programmierte atriale Stimulation konnten so anders zu behandelnde Herzrhythmusstörungen diagnostiziert und einer entsprechenden Therapie zugeführt werden.

Bezüglich der subjektiven Symptomatik wurden die Patienten von ihrem behandelnden Stationsarzt bei Aufnahme im Detail befragt. Neben Dauer der Symptomatik, Auftreten von schweren Komplikationen wie transitorisch-ischämischen Attacken (TIA) und Schlaganfällen und Menge bzw. Art der eingenommenen Antiarrhythmika sowie Häufigkeit der Tachykardien bei paroxysmalem Vorhofflimmern wurde besonderes Augenmerk auf das Vorliegen bestimmter, im folgenden aufgezählter Symptome, gelegt: Palpitationen, Präsynkopen (Schwindel, Kreislaufschwäche, vegetative Symptome), Synkopen, Dyspnoe im Rahmen einer tachykarden Attacke oder bei Belastung, pectanginöse Beschwerden während der Tachykardie. Die Leistungsfähigkeit der Patienten wurde von den behandelnden Ärzten nach der Klassifikation der New York Heart Association eingeschätzt. Diese Einteilung war für uns insofern entscheidend, um hier eine Änderung der NYHA-Klassifikation durch die AV-nodale Ablation in Verbindung mit frequenzadaptiver Schrittmacherimplantation zu dokumentieren. Schließlich erfaßten wir im Gesamtkollektiv die postinterventionelle Notwendigkeit einer antiarrhythmischen Therapie, wobei zwischen permanentem und paroxysmalem Vorhofflimmern differenziert wurde. Durch eine solche Behandlung konnte unter anderem die Häufigkeit, in der die Schrittmacher im DDD - Modus gegenüber DDI - Modus arbeiteten, positiv beeinflusst werden.

#### **2.4. Katheter-vermittelte AV-Knoten-Ablation**

Nach den oben angeführten Diagnostika sowie nach Feststellung der Indikation wurden die Patienten der AV-Knoten-Ablation zugeführt. Diese Intervention, welche von mehreren Autoren bereits lange zuvor durchgeführt worden war [35,39], unterlag während dem Beobachtungszeitraum dieser Arbeit mehrfach einem Wandel. Während bis März 1990 Ablationen mit Hilfe von Gleichstrom (DC)-Schocks erfolgte, wurde nach diesem Datum Hochfrequenzenergie zum Erreichen eines stabilen AV-Blocks III° eingesetzt. Das grundsätzliche Vorgehen bei beiden Methoden ist jedoch

ähnlich. Die Prozedur wurde im Regelfall nach Punktion der Vena femoralis in Seldinger-Technik mit Hilfe von Mansfield - Kathetern durchgeführt. Diese verwendeten Katheter sind sowohl zur Ableitung intracardialer Potentiale als auch zur Ablation mit Ringelektroden versehen, welche einen Abstand von 5 mm haben [90]. Zu Beginn der Durchführung dieser Untersuchung erfolgte die Ablation vor der Schrittmacherimplantation, so daß - bei gewünschtem drittgradigem AV-Block - eine temporäre Stimulation mit einem externen Schrittmacher notwendig wurde. Deswegen gehörte bis Anfang der 90er Jahre das Legen eines zusätzlichen rechtsventrikulären Stimulationskatheters mit zu den notwendigen Vorbereitungen. Nach Aufsuchen des AV-Knotens im rechten Vorhof mit Hilfe eines His-Bündel-EKG erfolgte Stromabgabe so vorhofnah wie möglich. Dadurch sollte nach erfolgter Durchtrennung des Reiz-Leitungssystems ein Ersatzrhythmus aus möglichst hohen AV-nodalen Arealen erhalten werden. Nach ca.15-minütiger Wartezeit bei drittgradigem und persistierendem AV-Block wurde die Prozedur beendet.

Wie oben erwähnt erfolgte bis März 1990 die Ablation mit Abgabe von Gleichstrom-(DC)-Schocks. Hierbei erfolgte nach Katheterposition die Abgabe eines Gleichstromimpulses über dieselbe als differente Elektrode [54]. Demgegenüber wurde als Indifferenzelektrode ein Elektrodenpatch linksscapular unter dem Patienten platziert. Die Stromabgaben erfolgten über einen daran angeschlossenen, handelsüblichen Defibrillatoren. Diese Prozedur mußte deswegen generell in Kurznarkose durchgeführt werden. Während der Ablation wurde versucht, die notwendigen Energien so niedrig wie möglich, jedoch andererseits so hoch zu wählen, daß eine stabile Unterbrechung der Überleitung erreicht werden konnte.

Ab März 1990 wurde das Reizleitungsgewebe mit Hilfe von Radiofrequenz-(HF)-energie bei einer Frequenz von 500-1000 kHz durchtrennt. Zur Verwendung kam hier ein Ablationsaggregat von Osypka, Typ HAT 300® (Grenzach-Wyhlen). Hierbei ist die oben erwähnte Indifferenzelektrode nicht mehr notwendig, vielmehr wird zwischen zwei Ringelektroden des platzierten Katheters ein Radiofrequenzstrom appliziert [49]. So läßt sich im Vergleich zur Gleichstromablation ein sehr umschriebenes, homogenes elektrisches Feld erzielen mit einer entsprechend besseren Steuerbarkeit der gewollten Gewebeläsion [49,91]. Die Gewebeschädigung kommt bei Anwendung von Hochfrequenzenergie vor allem durch eine Erwärmung zustande. Während der Prozedur erfolgte deswegen ständige

Temperatur- sowie Widerstandsmessung. Eine Kurznarkose war hierbei nicht mehr nötig. In der Regel wurde die Prozedur von den Patienten schmerzfrei oder nur mit geringer Beschwerdesymptomatik einhergehend beschrieben.

Alle Patienten wurden zum Ausschluß eines Perikardergusses direkt postinterventionell echokardiographisch untersucht. Zusätzlich wurde am gleichen oder am Folgetag die Schrittmacherprogrammierung überprüft und gegebenenfalls geändert. Die Patienten erhielten für mindestens drei Tage nach der Intervention in Abhängigkeit von der notwendigen Energiemenge Heparin intravenös oder subcutan. Der Erfolg der Ablation in Form eines persistierenden AV-Blocks III° wurde am ersten Tag nach Ablation und am letzten Tag des stationären Aufenthaltes elektrokardiographisch ebenso wie eine regelrechte Schrittmacherfunktion dokumentiert.

## **2.5. Frequenzadaptive Schrittmacherimplantation**

Die AV-Knoten-Ablation macht eine Schrittmacherimplantation unumgänglich. Prinzipiell ergeben sich hierbei in Abhängigkeit der Art der zugrundeliegenden Rhythmusstörung verschiedene Möglichkeiten der Schrittmacherauswahl, beginnend bei Einkammerbedarfsschrittmachern über AV-sequentielle Systeme bis hin zu frequenzadaptiven Systemen. Letztgenannte Aggregate ermöglichen den Patienten eine zufriedenstellende Belastbarkeit durch bedarfsgerechte Anpassung der Stimulationsfrequenz und machen die Kombinationstherapie erst sinnvoll.

Die Entwicklung der frequenzadaptiven Schrittmachersysteme eröffnete im Rahmen dieser Indikation neue therapeutische Optionen. Diese Aggregate, welche den Aktivitätszustand des Patienten mittels bestimmter Sensoren registrieren, lassen sich im Bezug hierzu individuell programmieren betreffend ihrer maximalen Stimulationsfrequenz sowie der Anstiegssteilheit bzw. des Frequenzprofils unter Belastung. Hiermit kann für die Patienten eine ausreichende Frequenzregularisierung und Anpassung der Herzfrequenz an Belastung gewährleistet werden [136]. Andererseits sind für die jeweiligen Systeme unterschiedliche Elektrodenkonfigurationen notwendig. In der Klinik haben sich vor

allen drei Systeme der Frequenzadaption bewährt, von denen bei uns vor allem die beiden letztgenannten zur Implantation kamen:

1. QT-Schrittmacher: die Dauer der QT-Zeit ist abhängig von der Herzfrequenz, ihre Verkürzung verläuft in einer gewissen Bandbreite vor Erreichen der Maximalbelastung annähernd linear mit dem Frequenzanstieg, so daß hierüber eine Aktivitätssteuerung möglich ist [12,30].

2. Atemminuten-Volumen-gesteuerte Schrittmacher: diese Aggregate machen sich die Tatsache zunutze, daß bei unterschiedlichen Atemexkursionen sich unterschiedliche Impedanzen im Thorax ergeben. Die Änderung dieser Widerstände können zu körperlicher Belastung und damit einer zugehörigen Herzfrequenz korreliert werden [141]. Ausmaß und Häufigkeit der thorakalen Impedanzänderung werden dazu verwendet, näherungsweise das Atemminutenvolumen zu ermitteln [3]. In der Regel verfügen die Systeme über eine - je nach Stimulation - bipolare Vorhof - und/oder Ventrikelektrode. Zwischen dem proximalen Ring einer Elektrode und dem Schrittmacheraggregat werden über niedrigfrequente Impulse die thorakalen Impedanzänderungen gemessen [36] und mit Anpassung der Stimulationsfrequenz beantwortet.

3. Bewegungsabhängige Frequenzanpassung: hier finden sich zwei verschiedene technische Lösungen, und zwar Schrittmacher mit einem Quarz oder solche mit einem Akzelerometer. Diesen Aggregaten gemeinsam ist ein innerhalb des Schrittmachergehäuses gelegenes, integriertes piezoelektronisches Element, welches auf Lageänderung unterschiedlicher Art mit Spannungsänderungen reagiert [98]. Ein Vorteil dieser Systeme liegt darin, daß unipolare Elektrodensysteme ausreichend für die Funktion sind.

3 a. Frequenzadaptation über einen Quarz: Die erste Generation dieser Systeme ist mit einem piezoelektronischen Element ausgestattet, welches auf Bewegung, aber auch auf artifizielle Vibrationen mit Spannungsänderungen reagiert. Durch diese Konstruktion ergeben sich insbesondere in Extreimbereichen unter bestimmten äußeren Umständen ungewollte Frequenzsteigerungen, andererseits zeigen die Aggregate aber eine schnelle, ohne Totzeiten ansprechende Adaptation der Frequenz [124].

3 b. Als Weiterentwicklung der oben genannten Systeme wurden die piezoelektronischen Elemente derart modifiziert, daß nur noch horizontale oder vertikale Beschleunigungen über diesen Sensor gemessen wird. Durch diese Veränderung konnten artifizielle Störungen eher unterdrückt werden. Eine strengere Belastungsabhängigkeit ließ sich damit erzielen [24,132]. Zugleich blieb die schnelle Ansprechzeit auf eine jeweilige Zustandsänderung erhalten. Außerdem sind diese Systeme im Vergleich zu den erstgenannten technisch in Bezug auf die Elektrodenkonfiguration weniger aufwendig, was sicherlich ihren klinischen Erfolg erklärt.

In allen Fällen wurden die Schrittmacherimplantationen primär als Operation in Lokalanästhesie geplant, wenn es sich um eine Erstimplantation handelte. Bei in manchen Fällen notwendigen Aufrüstungen von bereits liegenden Schrittmachern die Elektroden betreffend wurde das operative Vorgehen dann in Vollnarkose durchgeführt, da es sich um Re-Operationen handelte. Dies galt vor allem dann, wenn eine alte Elektrode gezogen werden sollte. Bei Forderung einer hohen atrialen Empfindlichkeit, insbesondere für die o.a. „mode-Switch“-Systeme, kamen bipolare atriale Elektrodensysteme zur Implantation.

Bis April 1992 verfolgten wir das therapeutische Vorgehen, daß die Patienten bei Erreichen eines kompletten atrioventrikulären Blockes *nach* Ablation mit einem temporärem Schrittmacher versorgt wurden. Nach der Bestätigung des kompletten AV-Blockes erfolgte dann mit einem Intervall von 2-3 Tagen die Implantation eines permanenten Schrittmachers. Nach Einführung der Hochfrequenzablation, womit in annähernd jedem Fall ein drittgradiger AV-Block zu erreichen ist, wurde begonnen, die permanenten Schrittmacher 1-2 Tage *vor* der AV-Knoten-Ablation zu implantieren. Aufgrund dieser "neuen" Methode ließ sich die Anzahl von Komplikationen, welche in Verbindung mit den temporären Schrittmachern stehen, reduzieren. Unmittelbar vor der Ablation wurden die Schrittmacher via Telemetrie auf ihre Funktion bzw. Programmierung überprüft. Nach Schrittmacherimplantation wurde bei allen Patienten ein thorakales Röntgenbild angefertigt, um etwaige Komplikationen auszuschließen sowie regelrechte Sondenlage zu dokumentieren.

Vor Entlassung wurden die frequenzadaptiven Systeme in ihrem Frequenzanstieg individuell programmiert: bei atemminutenvolumengetriggerten Aggregaten erfolgte

dies unter Zuhilfenahme einer Belastungsergometrie und Aufzeichnung des Frequenzprofils. Bei Aggregaten mit Akzelerometer oder Quarzen ist dies belastungsergometrisch bei fehlender vertikaler Beschleunigung nicht ausreichend realisierbar; deswegen erfolgte nach Implantation das Anlegen eines Langzeit-Ekg mit der Maßgabe an die Patienten, während des 24-stündigen Monitorings der Herzfrequenz sich körperlich zu belasten. Nach diesen Untersuchungen wurde die Optimierung des Aggregates individuell in der Schrittmacherambulanz durchgeführt. Nach Entlassung wurden die Patienten zur ersten Schrittmacherkontrolle ambulant nach 3 Monaten, dann in halbjährlichen Abständen zu Schrittmacherkontrollen wiedereinbestellt.

### **2.5.1. Schrittmacher mit automatic mode switch (AMS)**

Eine besondere Situation ergibt sich für die Patienten mit anfallsweisem Vorhofflimmern, bei denen die sinusrhythmischen Phasen überwiegen. Würde man Einkammerschrittmacher implantieren, so wäre nach der Ablation unter Sinusrhythmus der hämodynamische Vorteil einer AV-sequentiellen Stimulation verschenkt. Zusätzlich könnte es bei diesen Patienten zum sogenannten Schrittmachersyndrom kommen, bei welchem unter Eigenaktion der Vorhöfe bei gleichzeitiger VVI-Stimulation die Vorhöfe sich gegen geschlossene Klappen kontrahieren. Bei Implantation von Zweikammerschrittmachern würde es bei Auftreten von Vorhofflimmern bis zum Erreichen der programmierten oberen Grenzfrequenz zu einer 1:1-Überleitung kommen, die Patienten wären damit nicht beschwerdefrei. Aus diesem Grunde wurden Möglichkeiten gesucht, bei Auftreten von atrialen Tachykardien den Ventrikel unabhängig davon zu stimulieren. Aus der Problematik resultieren folgende Überlegungen: 1.Blockierung mit einem festen Überleitungsverhältnis entsprechend AV-Block II° Typ Mobitz (2:1,3:1); 2.Blockierung mit sich verlängernden AV-Intervallen im Sinne eines AV-Blocks II° Typ Wenckebach; 3.Rückfallfrequenz (fall-back) zum Erreichen einer vertretbaren ventrikulären Frequenz bei Überschreiten der maximalen Stimulationsfrequenz im Vorhof, jedoch ohne sequentielle Stimulation [81]. Als Folge hieraus wurden Schrittmacher mit sehr empfindlichen Eingangsverstärkern und speziellen Rechenalgorithmen entwickelt, welche in der Lage sind, atriale Tachykardien zu

detektieren [82]. Bei Auftreten von atrialen Tachykardien oberhalb einer programmierbaren Frequenz schaltet nun der Schrittmacher in eine VVI-R-, respektive DDI-R-Betriebsart um, der Patient spürt die Rhythmusstörung nicht und bleibt wegen der Frequenzadaptation weiter belastbar. Kehrt der Patient spontan in den Sinusrhythmus zurück, so wird bei entsprechender Schrittmacherfunktion auch dieses detektiert und das System kehrt in eine DDD-Betriebsart zurück, welche AV-sequentielle Stimulation gewährleistet [36,132].

## **2.6. Klinische Langzeitbeobachtung**

Die klinische Nachbeobachtung setzt sich aus vielfältigen Daten zusammen, welche auf zwei verschiedene Weisen erhoben wurden. Der Großteil der in unserem Hause schrittmacherversorgten Patienten stellt sich hier auch weiterhin zu ambulanten Schrittmacherkontrollen vor. Im Rahmen dieser Besuche wird neben der telemetrischen Abfrage der Schrittmacherfunktion auch Wert auf die klinische Befindlichkeit der Patienten gelegt. Bei Patienten mit anfallsweisem Vorhofflimmern wurde zusätzlich erfaßt, wann eine weitere Chronifizierung der zugrundeliegende Rhythmusstörung eingetreten war. Der zweite Datenpool über die Patienten entstammt der Nachbeobachtung aus weiteren notwendigen stationären Aufenthalten aus den unterschiedlichsten Gründen, in der Regel jedoch wegen der Progredienz der kardialen Grunderkrankung. In diesen Fällen ließen sich neben den klinischen Beschwerden weitere Untersuchungsergebnisse erfassen.

Während dieser notwendigen Wiederaufnahmen wurden die gleichen Untersuchungen zur Hämodynamik wie präinterventionell durchgeführt; außerdem erfolgte erneut eine klinische Klassifikation nach NYHA durch die behandelnden Ärzte. Die mittlere Dauer der klinischen Langzeitbeobachtung beträgt  $7,01 \pm 9,5$  Monate, mit einer Breite zwischen 1 - 41 Monate. Neben der Belastbarkeit und dem subjektiven Befinden der Patienten wurde besonderes Augenmerk auf echocardiographische Untersuchungsergebnisse und die Klappenfunktion gelegt; außerdem überprüften wir jeweils erneut die Notwendigkeit einer Antikoagulation mit Marcumar bei Patienten mit erhöhtem thrombembolischem Risiko bei paroxysmalem, idiopathischem Vorhofflimmern.

## **2.7. Postklinische Langzeitbeobachtung**

Die ersten 85 Patienten des Gesamtkollektives wurden in eine postklinische Langzeitbeobachtung eingeschlossen, in welchem Rahmen die Patienten über ihr weiteres Befinden und ihre Symptomatik in einem von uns entworfenem Fragebogen interviewt wurden. Bei dieser Erhebung ging es neben dem Verlauf der Beschwerdesymptomatik zusätzlich darum, ob und wie häufig sich die Patienten - vor allem im Verhältnis zur Notwendigkeit stationärer Aufnahmen vor der Therapie - in stationäre Behandlung begeben mußten. Außerdem sollte von den Patienten die Belastung durch den Eingriff selber eingeschätzt und eine Aussage darüber gemacht werden, ob die Patienten sich bei der vorbestehenden Rhythmusstörung einer solchen Therapie nochmals unterziehen würden.

Bei diesen 85 sich konsekutiv vorstellenden Patienten waren 60 Patienten (70,6 %) männlich und 25 (29,4%) weiblichen Geschlechts.

Inhaltlich bestand der den Patienten zugesandte Fragebogen aus 12 Punkten, in welchen bewußt der Schwerpunkt auf eine subjektive Selbsteinschätzung der klinischen Symptomatik gelegt wurde. Es wurde der Versuch der Skalierung von „1“ entsprechend „sehr gut“ bis „6“ entsprechend „sehr schlecht“ gemacht, um prä- und postinterventionelle Änderung im Befinden der Patienten besser erfassen zu können. Weitere Fragen betrafen die Anzahl notwendiger Krankenhausaufenthalte vor und nach Durchführung der Maßnahme ebenso wie das Einnehmen von Antiarrhythmika und anderer kardialer Medikation. Hierzu wurden neben den nach Vaughan Williams klassifizierten Antiarrhythmika auch die Glykoside mit einbezogen. Die Patienten wurden weiterhin gebeten anzugeben, wie sehr sie sich durch die Ablation sowie durch die Schrittmacherimplantation belastet fühlten, um einen Eindruck über die subjektive Schwere der Eingriffe zu bekommen. Die letzten beiden Fragen waren wohl mit die entscheidendsten, da es hier um Erhalt der Berufstätigkeit und der Lebensqualität ging, sowie weiterhin ob sich die Patienten einer solchen Therapie ein zweites Mal unterziehen würden.



Um möglichst viele Patienten zu erreichen wurde bei Wohnungswechsel über den vorbekannten Hausarzt oder Angehörige der Patienten die neue Adresse ermittelt. Bei fehlender postalischer Antwort, jedoch Richtigkeit der Adresse wurden die fehlenden Patienten telefonisch kontaktiert. Von Patienten, welche im Rahmen der Langzeitbeobachtung verstorben waren wurde versucht, den behandelnden Arzt zu Art und Umständen des Ablebens zu befragen. Wenn möglich wurde außerdem ein Augenzeuge um Auskunft gebeten, um aus den Schilderungen entnehmen zu können, ob ein Patient einen plötzlichen Herztod erlitten hatte oder an extrakardialer Ursache verstorben war.

## **2.8. Serumkonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin und ANF unter festfrequenter gegenüber frequenzadaptiver Schrittmacherstimulation**

Ziel dieser Untersuchung war es, zu dokumentieren, ob Patienten mit festfrequenter Stimulation unter Belastung bei fehlendem Anstieg der Herzfrequenz höhere Konzentrationen an neurohumoralen Transmittern im peripheren Blut haben. Andererseits sollten diese Hormonspiegel unter frequenzadaptiver Stimulation sich im Normbereich bewegen.

13 Patienten, welche sich der oben genannten Therapie unterzogen hatten und alle mit atemminutenvolumen-gesteuerten Schrittmachern versorgt worden waren (Teletronics meta MV), wurden zwei aufeinander folgenden Belastungsergometrien unterzogen. Bei der ersten Ergometrie erfolgte festfrequente VVI-Stimulation mit 70 Schlägen pro Minute, in der Folgeuntersuchung wurde die Frequenzanpassung aktiviert mit einem Frequenzband zwischen 70-140/min. Um tageszeitliche Schwankungen weitestgehend eliminieren zu können, erfolgte die Ergometrie unter wechselnder Schrittmacherprogrammierung innerhalb zweier Sitzungen: zwischen 9-10 Uhr mit der Sequenz VVI-VVIR, zwischen 14-15 Uhr in der Sequenz VVIR-VVI. Das Schrittmacheraggregat mußte länger als 6 Monate implantiert sein, die Frequenzadaptation war für den jeweiligen Patienten optimal programmiert, was durch Langzeit-EKG-Kontrollen dokumentiert wurde. Die Fahrradergometrie erfolgte ausgehend von 25 Watt bis zu einer Belastung von 100 Watt mit Steigerung von 25 Watt alle 2 Minuten, d.h. über insgesamt 8 Minuten. Gemessen wurde neben dem Blutdruck der atriale natriuretische Faktor (ANF) sowie die Serumkonzentrationen

von Adrenalin und Noradrenalin. Diese Bestimmungen erfolgten in Ruhe, bei Erreichen der maximalen Belastung sowie zwei Minuten nach Belastungsende. Der Nachweis erfolgte über Ionenaustauscher und Oxydation [85]. Nach Stabilisierung der Katecholamine mit Hilfe von Tritium ( $H^3$ )-markiertem S-Adenosylmethionin unter Katalysation der Catechol-o-Methyltransferase (COMT) erfolgte Auftrennung über chromatographische Verfahren [133 a]. Im weiteren Verlauf wurde nach Stabilisation der Reaktanden mit Natriumperjodat eine quantitative Auswertung des Tritiums ( $H^3$ ) im Szintillationszähler [133 a] durchgeführt. Die Normwerte für Noradrenalin liegen zwischen 1094 - 1625 pmol/l, die für Adrenalin zwischen 164 - 464 pmol/l.

## 2.9. Statistik

Die Reproduzierbarkeit von echocardiographisch gemessenen linksventrikulären Ejektionsfraktionen und Diametern unterliegt genauso wie die vom behandelnden Arzt vorgenommene NYHA-Klassifikation in Abhängigkeit vom Untersucher gewissen Schwankungen. Wir entschlossen uns daher, hier nur eine quantitative Auswertung mit Berechnung von Mittelwert und einfacher Standardabweichung vorzunehmen. Lediglich zum Vergleich der verstorbenen und in Folge kardiologisch schwer erkrankten Patienten wurde eine univariate Analyse mit Berechnung der „odds ratio“ durchgeführt. Bei einem p-Wert  $<0,05$  wurde das Signifikanzniveau erreicht. Für die postinterventionell durchgeführte Beobachtung der Mortalität wurde eine Kaplan-Meyer-Analyse [108] innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes für alle Patienten durchgeführt.

Bei der Untersuchung der neurohumoralen Effekte von frequenzadaptiver versus festfrequenter Stimulation handelte es sich jedesmal um die gleichen Patienten, weswegen ein t-Test für *verbundene* Stichproben gewählt wurde [108]. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,1$  für Nichtübereinstimmung der Grundgesamtheiten wurde das Signifikanzniveau erreicht.

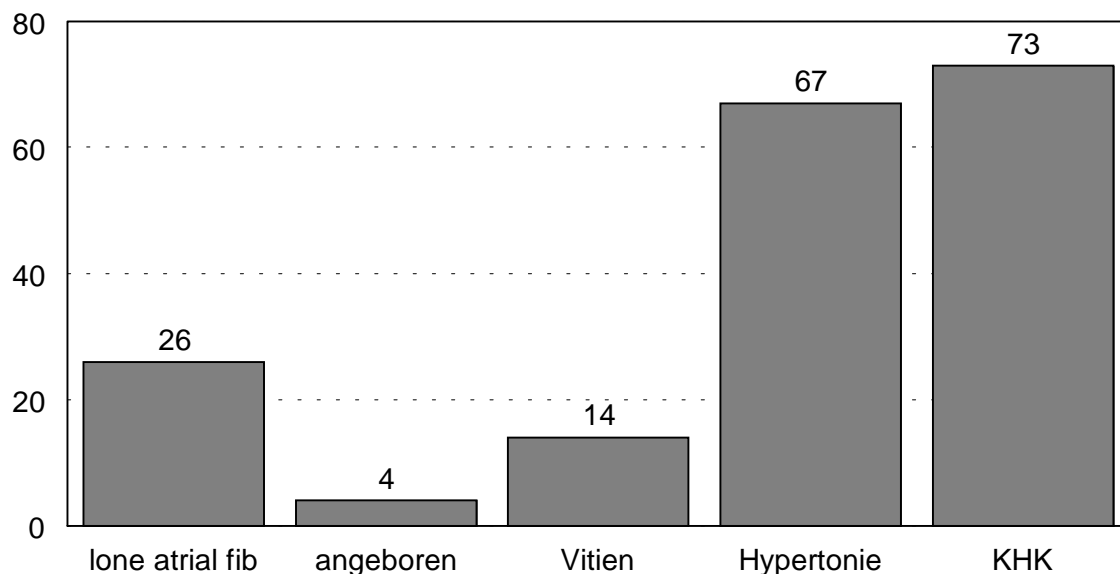
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Klinische Symptome und Hämodynamik präinterventionell

##### 3.1.1. Klinische Untersuchungen

Von den 141 eingeschlossenen Patienten waren 54 weiblichen (38,3 %) und 87 männlichen (61,7 %) Geschlechts. Das mittlere Alter der Patienten lag bei  $63,7 \pm 8,8$  Jahre. Der jüngste Patient war 38, der älteste 84 Jahre alt.

Vorhofflattern und -flimmern hat innerhalb dieser Studie mit Abstand den größten Anteil an den Herzrhythmusstörungen. Beide Formen atrialer Tachykardien sind aufgrund ihrer Pathogenese multifaktoriell. In den meisten Fällen gehen diese Rhythmusstörungen mit anderen kardialen Grunderkrankungen einher, welche für Klinik und Prognose in aller Regel maßgeblich sind. Lediglich bei einem kleinen Teil der Patienten konnte eine kardiale Grundkrankheit ausgeschlossen werden, so daß das sogenannte idiopathische Vorhofflimmern (lone atrial fibrillation) besteht.



**Abbildung 1:** Absolute Anzahl der kardialen Grunderkrankungen (Mehrfachnennungen möglich). lone a fib = idiopathisches Vorhofflimmern, Vitien = Mitralklappen- und Aortenklappenfehler, angeboren = kongenitale Herzfehler).

## Ergebnisse

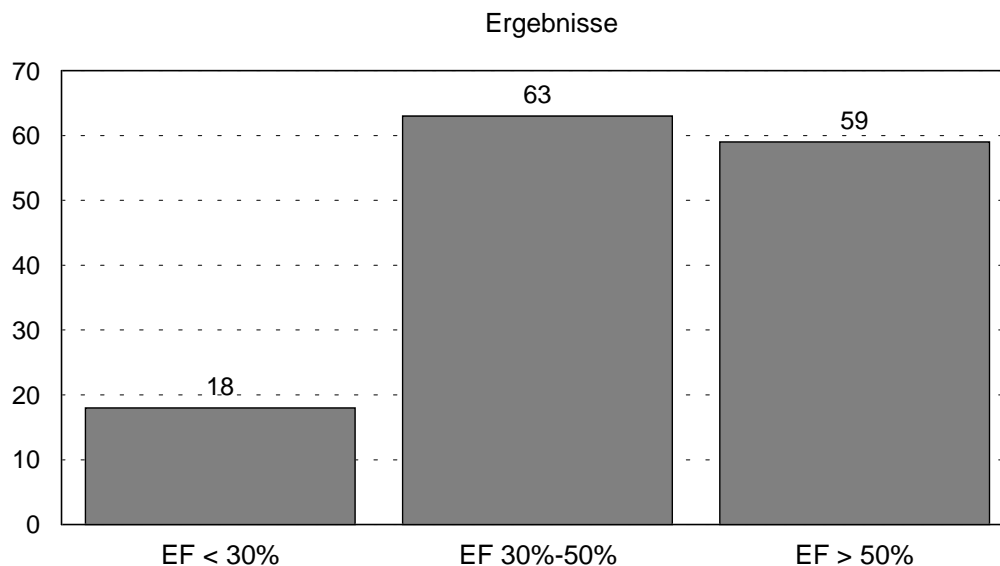
In Abbildung 1 sind die häufigen kardialen Grundkrankheiten dargestellt, wobei Mehrfachnennungen möglich waren. Idiopathisches Vorhofflimmern, also das Fehlen einer kardialen Grunderkrankung, fand sich bei 26 von 141 Patienten, was 18,4 % entspricht. Eine koronare Herzkrankheit hatten 73 Patienten, einen arteriellen Hypertonus 67 Patienten, Klappenvitien fanden sich bei 14 Patienten, angeborene Herzfehler bei 4 Patienten. Als extrakardiale, weitere Erkrankung fand sich lediglich eine Häufung von Patienten mit Diabetes mellitus. Insgesamt 14 Patienten entsprechend 9,9 % hatten einen medikamentös behandlungsbedürftigen Diabetes. Aufgrund der oben angeführten Grunderkrankungen war es bei einem Teil der Patienten zu interventionellen Eingriffen gekommen (Tabelle 2).

<b>Intervention</b>	<b>ACVB</b>	<b>PTCA</b>	<b>Klappen-OP</b>	<b>HSM</b>
<b>Patientenanzahl</b>	6	5	8	14
<b>Prozent</b>	4,3 %	3,5 %	5,7 %	9,9 %

**Tab.2:** Häufigkeiten von interventionellen Eingriffen bei den Patienten vor AV-Knoten-Ablation. ACVB = Bypasschirurgie, PTCA = eine oder mehrere Dilatationen, Klappe = operativer Klappenersatz, HSM = Schrittmacherimplantation.

Schrittmacherimplantationen erfolgten in den meisten Fällen -nämlich bei 14 Patienten - wegen nächtlichen Bradyarrhythmien, wobei hier bis auf 2 Fälle lediglich Aggregate ohne Frequenzadaptation implantiert wurden. 6 Patienten wurden bei einer koronaren Dreigeßäßerkrankung operativ versorgt, 5 Patienten konnten bei einer Ein- oder Zweigeßäßerkrankheit dilatiert werden. 8 Patienten hatten sich im Vorfeld einem klappenchirurgischen Eingriff unterzogen.

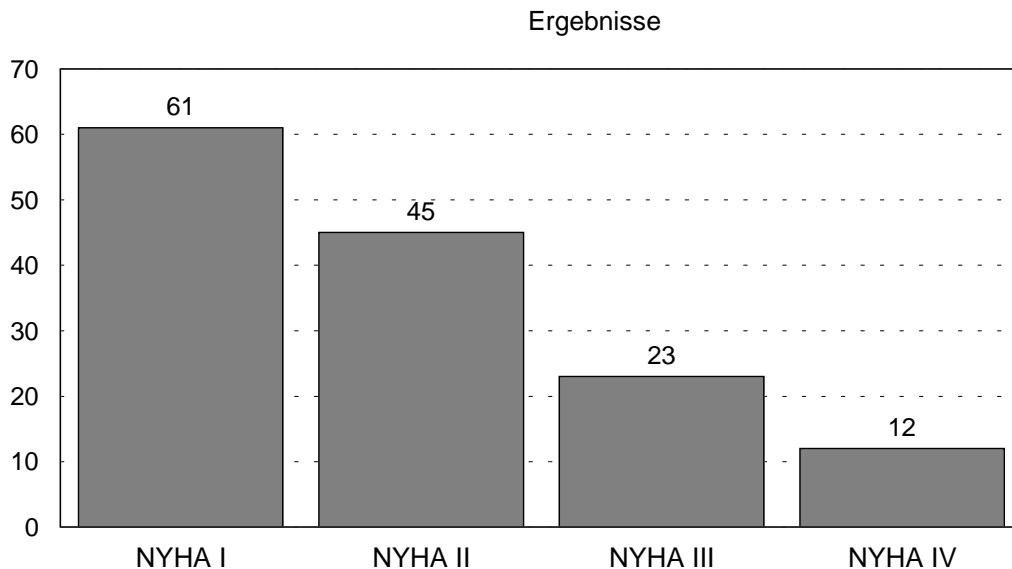
Alle Patienten wurden präinterventionell echocardiographisch und farbdopplerechocardiographisch untersucht. Dabei ergab sich folgende Verteilung der Auswurffractionen, welche mit der Schwere der kardialen Grundkrankheit korreliert (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Echocardiographische Ejektionsfraktion (EF) vor der AV-Knoten-Ablation.

Eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) unter 30 % hatten 18 Patienten entsprechend 12,7 %, bei 63 Patienten oder 44,7 % lag die LVEF zwischen 30 und 50%; 59 Patienten - entsprechend 41,8% - lagen mit ihrer Auswurffraktion über 50 %. Ein Patient konnte bei großem Ventrikelseptumdefekt und funktionell univentrikulärem Herzen hier nicht zugeordnet werden, da sich in diesem Fall definitionsgemäß keine "linksventrikuläre" Ejektionsfraktion bestimmen ließ. Im Mittel lag die LVEF bei  $47 \pm 12,3$  % mit einer Verteilung zwischen 15 % minimal und 60 % maximal. Während der Untersuchung erfolgte auch die Bestimmung des linksatrialen Durchmessers, wobei sich im Mittel  $41,5 \pm 8,3$ mm fanden (minimal 28mm bis maximal 70mm).

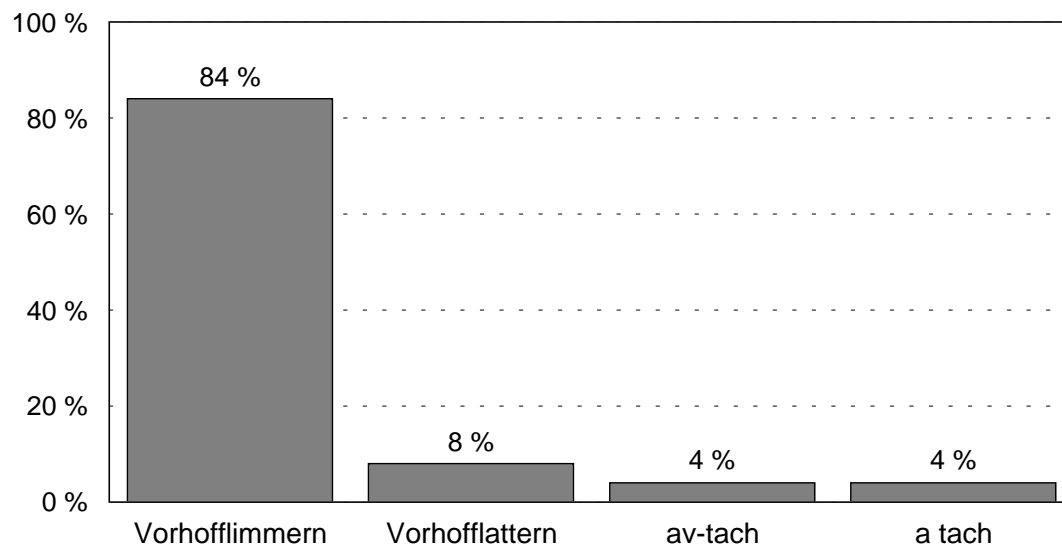
Von den behandelnden Ärzten wurde die klinische Belastbarkeit nach NYHA vorgenommen. Hier ergab sich folgende Verteilung: NYHA Grad I fand sich bei 61 (43,2 %) Patienten, Grad II bei 45 (31,9 %) der Patienten und Grad III bei 23 (16,3 %); 12 Patienten waren auch in Ruhe nicht beschwerdefrei (entsprechend 8,5 %) - siehe Abbildung 3.



**Abbildung 3:** Häufigkeit der NYHA-Klassen I-IV ( I=61, II=45, III=23, IV=12 Patienten).

Die ursächlich zugrundeliegenden Rhythmusstörungen verteilten sich auf die Diagnosen Vorhofflimmern, Vorhofflattern, atriale (ektope) Tachykardie und AV-Knoten-Tachykardie wie folgt: Vorhofflimmern bei 118 Patienten (83,6 %), Vorhofflattern in 11 Fällen entsprechend 7,8 %; atriale Tachykardien hatten 6 Patienten (4,3 %), ebenso litten 6 Patienten (4,3 %) an AV-Knoten-Tachykardien. (Abb. 4). Hierbei bleibt jedoch zu bemerken, daß die an einer AV-Knoten-Tachykardie leidenden Patienten deswegen in unsere Untersuchung mit eingeschlossen wurden, weil sie zusätzlich an paroxysmalem Vorhofflimmern litten. Zusätzlich erfolgte bei Vorhofflimmern und -flattern die Unterscheidung nach paroxysmalem und permanentem Auftreten; bei 68 Patienten (52,7 %) war die Rhythmusstörung permanent, bei 61 Patienten - wenn auch mit häufigen Episoden - paroxysmal (47,3 %).

## Ergebnisse



**Abbildung 4:** Häufigkeit der unterschiedlichen Rhythmusstörungen (a tach = ektope atriale Tachykardien, av -tach = AV-Knotenreentrytachykardie).

Atriale Tachykardien traten bei den betroffenen Patienten nicht permanent auf, so daß sich über das Gesamtkollektiv eine Verteilung von 68 Patienten mit chronischen Rhythmusstörungen (48,2 %) gegenüber 73 mit paroxysmalen Tachykardien (51,8 %) ergibt.

### 3.1.2. Anamnestische Angaben: Symptomatik und Vorbehandlung

Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung wurde bei der Anamnese unter anderem besonderes Gewicht auf die Dauer der atrialen Rhythmusstörungen, frustrane medikamentöse Therapieversuche sowie die subjektive Beschwerdesymptomatik gelegt. Die Dauer der klinischen Beschwerdesymptomatik vor Aufnahme zeigt eine große Spannweite, was sich durch die unterschiedlich stark ausgeprägte klinische Symptomatik erklären läßt: Patienten mit Präsynkopen oder Synkopen bzw. Patienten, welche durch ihre atriale Rhythmusstörung in ihrer Belastbarkeit deutlich eingeschränkt sind hatten eine deutlich kürzere Anamnese im Vergleich zu dem Kollektiv, bei welchem zu Beginn der Symptomatik lediglich seltene Attacken der Tachyarrhythmien auftraten, über die Jahre jedoch in Schwere und Häufigkeit zunahmen bzw. medikamentös nicht mehr zu führen waren. So beträgt die mittlere Dauer der Vorbehandlung  $9,4 \pm 7,1$  Jahre; während jedoch ein Patient wegen ausgeprägter klinischer Symptomatik schon nach 6 Monaten AV-Knoten ablatiert

wurde. Im Gegensatz hierzu fand sich bei einer Patientin mit einer langsam-progredienten Symptomatik ein Vorbehandlungszeitraum von 34 Jahren.

Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern war für die Therapieentscheidung die Schrittmacherversorgung betreffend von Bedeutung, wie häufig die Tachyarrhythmien im Monat auftraten. Eine Versorgung mit einem Zwei-Kammer-System, welches bei Vorhofflimmern in einen anderen Stimulationsmodus wechselt erscheint nur dann sinnvoll, wenn der Patient lange Phasen von Sinusrhythmus hat, d.h. bei einer Häufigkeit von weniger als 15 bis 20 Attacken pro Monat. Im anderen Falle entschlossen wir uns zur Implantation von Ein-Kammer-Systemen. Im Mittel, bezogen auf die Patienten mit paroxysmalen atrialen Tachykardien, traten  $10,0 \pm 10,1$  Attacken/Monat auf, im Minimum 1 Attacke, bis maximal 50 pro Monat. Im Gegensatz hierzu war bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern in unterschiedlicher Häufigkeit ein Rhythmisierungsversuch in Form einer elektrischen Kardioversion durchgeführt worden. Anamnestisch fand sich - bezogen auf den gesamten Zeitraum der Vorbehandlung - ein Mittelwert von  $1,7 \pm 1,4$  Kardioversionen mit im Minimum 0, im Maximum 8 Versuchen der elektrischen Kardioversion.

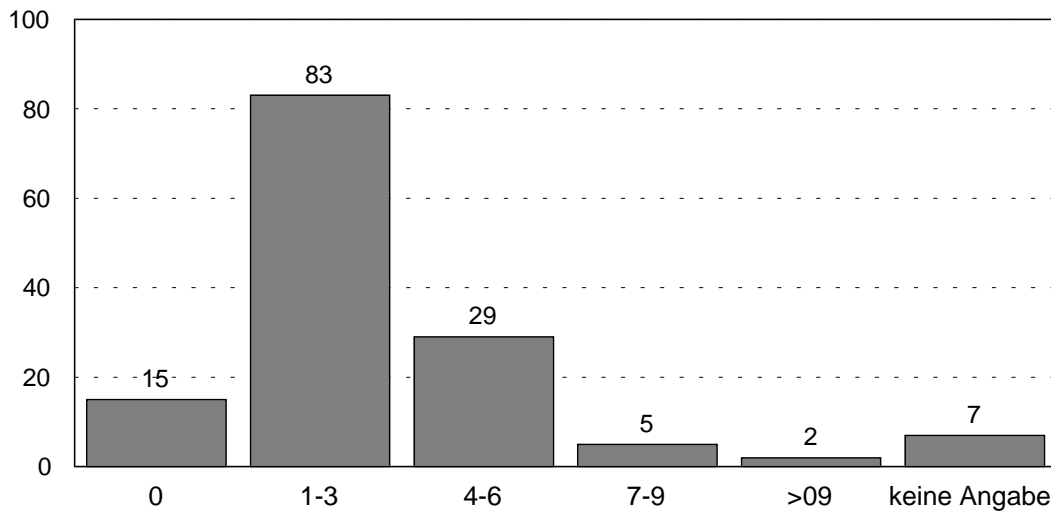
Anamnestisch fanden sich präinterventionell in absteigender Häufigkeit folgende 8 Symptome: Palpitationen, pectanginöse Beschwerden, Präsynkopen, Atemnot, Synkopen, Embolien, Prädekompensationen im Sinne einer Lungenstauung und Reanimationen. Im Rahmen dieser Erhebung waren Mehrfachnennungen möglich. 111 Patienten (78,7 %) bemerkten Palpitationen, bei 50 (35,5 %) Patienten fanden sich während der Rhythmusstörung pectanginöse Beschwerden, 42 Patienten (29,8 %) beschrieben eine präsynkopale Symptomatik in Form von Schwindel und Kreislaufbeschwerden. Bei 39 Patienten (27,6 %) ergab sich während der Tachykardien Atemnot, 32 Patienten (22,7 %) wurden synkopal. Embolien entwickelten 30 Patienten (21,3 %), Zeichen der beginnenden Linksherzdekompensation traten bei 20 (14,2 %) Patienten auf und reanimationspflichtig wurden 4 Patienten (2,8 %).

Anamnestisch erhoben wurden ebenso die wegen der Rhythmusstörung notwendigen stationären Aufenthalte in Krankenhäusern im Jahr vor der Ablation und Schrittmacherimplantation. Im Mittel waren bei allen 141 eingeschlossenen



## Ergebnisse

Patienten  $2,6 \pm 2,0$  Aufenthalte/Jahr notwendig gewesen, mit einer Spannweite von 0 bis 10 stationären Aufenthalten pro Jahr.

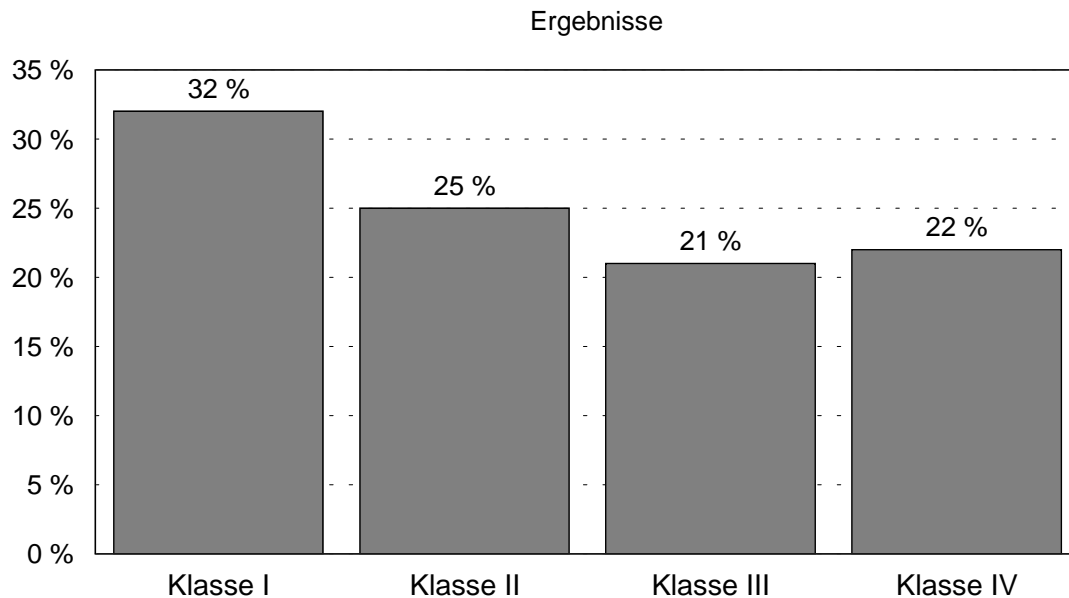


**Abbildung 5:** Häufigkeit der stationären Krankenhausaufnahmen innerhalb von 24 Monaten vor der Ablation.

Die unterschiedlichen Häufigkeiten der stationären Aufnahmen sind in Abbildung 5 dargestellt, keine Angabe machten lediglich 7 Patienten. 15 Patienten (10,6 %) mußten nicht stationär, 83 Patienten (58,8 %) 1 bis 3 mal aufgenommen werden. 29 (20,6 %) der Patienten hatten zwischen 4 und 6 Aufenthalte, 5 Patienten (3,5 %) zwischen 7 und 9 und 2 Patienten entsprechend 1,4 % mußten mehr als 9 mal stationär behandelt werden.

Zur Prävention kardialer Embolien bei Vorhofflimmern nahmen 49 Patienten oder 34,7 % Marcumar ein, 92 Patienten (65,3 %) waren nicht antikoaguliert.

Vor Aufnahme bei uns waren verschiedene Antiarrhythmika verordnet worden. Im Mittel wurden  $2,8 \pm 0,8$  Antiarrhythmika ohne bleibende Wirksamkeit eingenommen, minimal waren 2, maximal jedoch 5 antiarrhythmische Medikamente in Folge verordnet worden. Die Verteilung der verordneten Medikamente auf die 4 verschiedenen Antiarrhythmika-Klassen nach Vaughan Williams ist in Abb. 6 dargestellt.



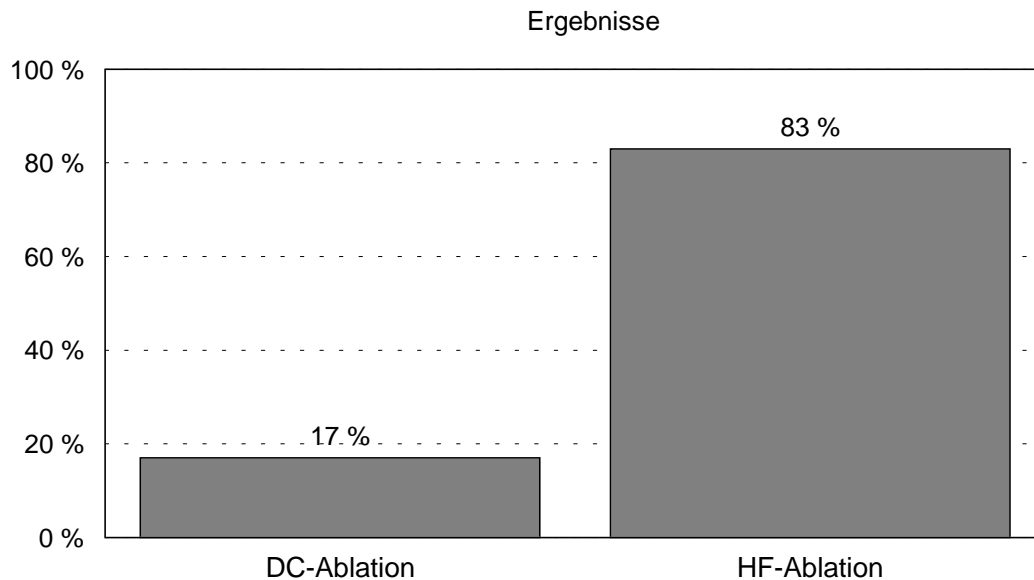
**Abbildung 6:** Prozentuale Verteilung bei der Verordnung der verschiedenen Antiarrhythmika. (Klasse I bei 93, Klasse II bei 72, Klasse III bei 61 und Klasse IV-Antiarrhythmika bei 62 Patienten).

Klasse I-Antiarrhythmika hatten 93 Patienten, solche der Klasse II 72 Patienten eingenommen; Antiarrhythmika der Klasse III waren in 61 Fällen, Klasse IV in 62 Fällen verordnet worden. Gesondert hatten wir nach der Einnahme von Chinidin, Sotalol und Cordarex gefragt; Chinidin wurde in 21 Fällen, Cordarex in 39 und Sotalol bei 22 Patienten verordnet. Digitalis, welches als Mittel der Wahl bei Vorhofflimmern zu Reduktion der AV-nodalen Leitungskapazität galt, wurde von 89 Patienten, entsprechend 63,1 %, eingenommen.

### 3.2. AV-Knoten-Ablation: Verfahren, Ergebnisse

#### 3.2.1. Ablationsverfahren

Bis März 1991 wurden primär Gleichstrom (DC) -ablationen des AV-Knotens durchgeführt, wovon 24 Patienten (17%) betroffen waren. Von März 1991 bis März 1995 wurden innerhalb des Gesamtkollektivs 117 Patienten (83%) mit Radiofrequenzstrom abladiert (Abb.7).

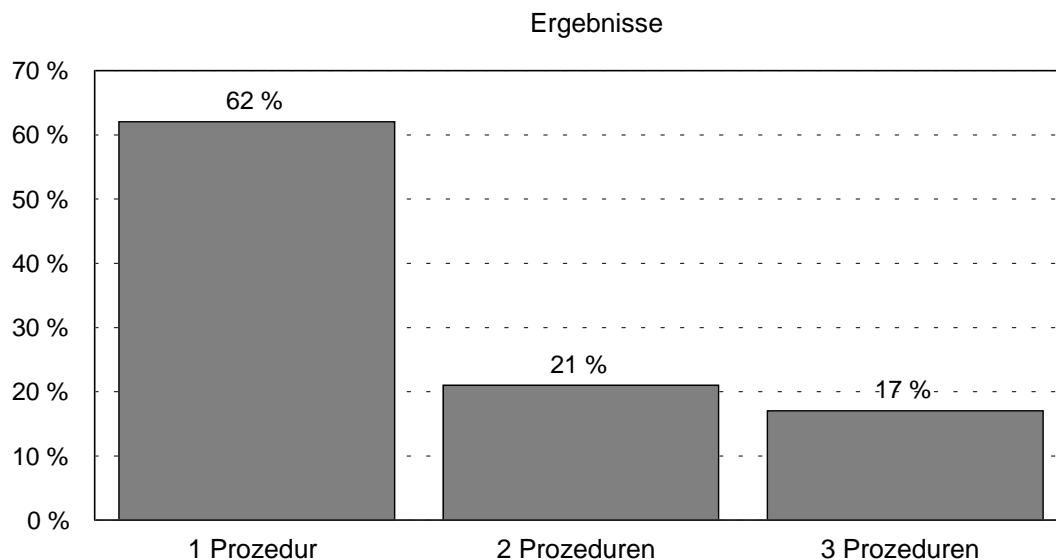


**Abbildung 7:** Dargestellt ist die Verteilung der verschiedenen Ablationsverfahren bei Erstintervention: DC für Gleichstrom (Direct-Current) und HF für Hochfrequenzstromablation.

Unmittelbar bei der Katheteruntersuchung waren 72 Patienten, entsprechend 51 %, sinusrhythmisch, während 49 % (69 Patienten) ihre supraventrikuläre Rhythmusstörung hatten. Bei 89 Patienten (63 %) konnte die Maßnahme über einen venösen Zugang durchgeführt werden, 52 Patienten (37 %) benötigten eine arterielle Katheterintervention zur Erlangung eines AV-Blocks III°.

### 3.2.2. DC-Ablation

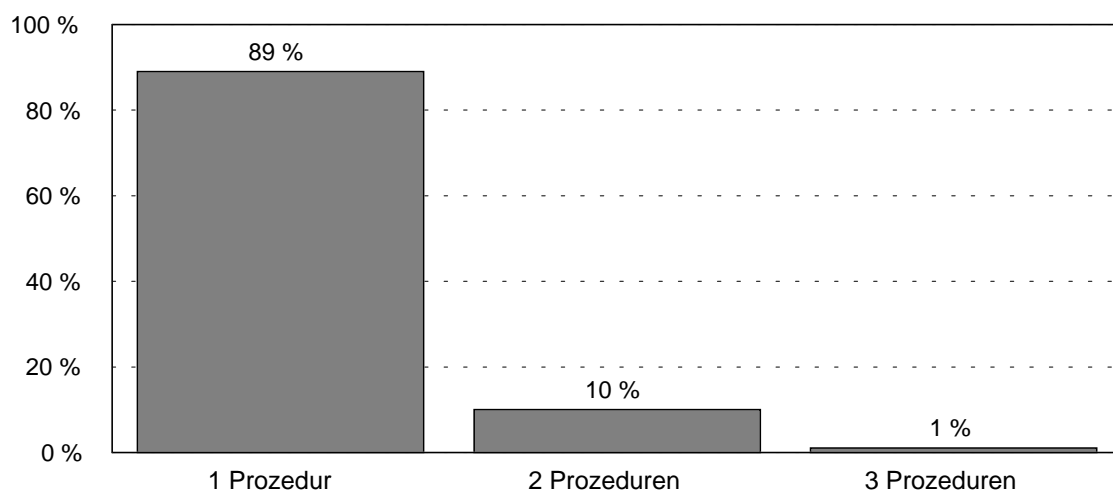
Von März 1989 bis März 1991 wurden 24 Patienten mit Gleichstromschock AV-Knoten-abladiert. Im Mittel wurden je Prozedur in Kurznarkose  $4,2 \pm 4,9$  Schocks appliziert mit einer kumulativen Energie von  $620 \pm 230$  Joule. Die niedrigste Energieapplikation lag bei 240 Joule, die höchste bei 1040 Joule. Von den so behandelten 24 Patienten konnte bei 15 Patienten innerhalb der ersten Prozedur ein AV-Block III° erreicht werden (62 %). Bei 5 Patienten waren 2 Prozeduren nötig (21 %), 4 Patienten mußten dreimalig abladiert werden (17 %). Die Verteilung des Ablationserfolges in Abhängigkeit zur applizierten Energieform ist in Abb.8 dargestellt.



**Abbildung 8:** Anzahl notwendiger Ablationsprozeduren unter Verwendung von Gleichstrom zu Erlangung eines stabilen drittgradigen AV-Blocks, minimal eine bis maximal 3 Ablationsprozeduren.

### 3.2.3. Radiofrequenzstrom-Ablation

Die nach März 1991 abladierten Patienten wurden primär mit Hochfrequenzstrom therapiert, diese Teilgruppe umfaßt 117 Patienten. Im Mittel wurde der Radiofrequenzstrom pro Sitzung  $8,7 \pm 7,0$  mal appliziert. Die mittlere applizierte Energiemenge betrug  $8269 \pm 6481$  Ws mit einer Spannbreite von 586 Ws (min.) bis 24.000 Ws (max.). In der ersten Sitzung konnten 104 Patienten erfolgreich abladiert werden, bei 12 Patienten waren 2 Prozeduren erforderlich, lediglich bei 1 Patienten mußte dreimalig abladiert werden (Abb.9).



**Abbildung 9:** Anzahl notwendiger Prozeduren bei Applikation von Hochfrequenzstrom zur Erlangung eines AV-Blocks III°.

### **3.2.4. Ablationsergebnisse - EKG-Veränderungen**

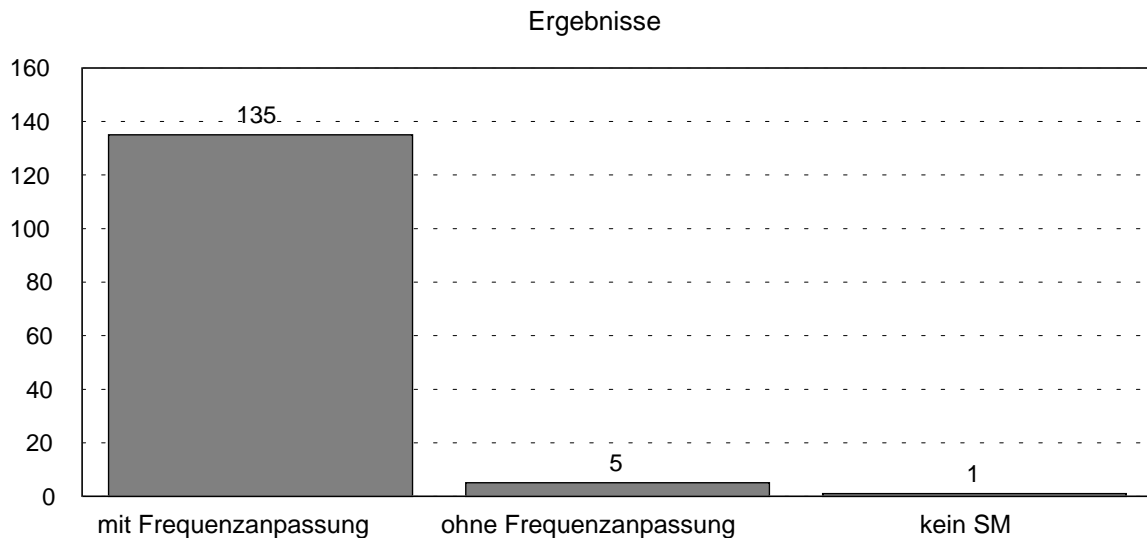
Alle Patienten konnten mit den oben genannten Verfahren ausreichend frequenzkontrolliert werden, ein stabiler AV-Block III° als therapeutisches Ziel nach Schrittmacherimplantation konnte bei 136 Patienten (96,5 %) erzielt werden, 5 Patienten (3,5 %) hatten auch nach mehrfacher Prozedur lediglich einen AV-Block II°. Von diesen 5 Patienten waren 4 Hochfrequenz - und einer DC-abladiert worden. Bei ausreichender Frequenzkontrolle durch den zweitgradigen Block wurde jedoch auf weitere Interventionen verzichtet.

Ein inkompletter Rechtsschenkelblock fand sich postinterventionell bei 46 Patienten (32,6 %), 67,4 % bzw. 95 Patienten zeigten eine solche EKG-Veränderung nicht. Nach dem Eingriff hatten 11 Patienten - entsprechend 7,8 % - keinen AV-junktionalen Ersatzrhythmus. Bei den übrigen 125 Patienten mit drittgradigem AV-Block (92,2 %) fand sich ein mittlerer Ersatzrhythmus von  $41 \pm 8$ /min in einem Bereich von 20 (min.) und 57 (max.) Schläge pro Minute.

### **3.3. Schrittmachertherapie**

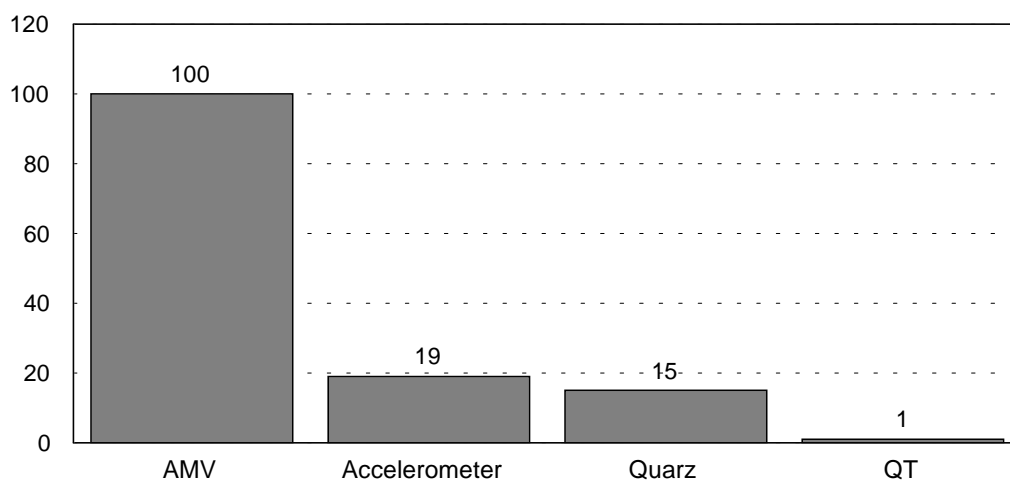
Bis Ende 1992 wurden die Schrittmacher erst *nach* der Ablation implantiert, wovon 35 Patienten (24,8 %) betroffen waren. Von Anfang 1993 bis Ende der Datensammlung wurden die Schrittmacheroperationen im Normalfall bereits vor der Katheterintervention durchgeführt. So wurden 105 Patienten, entsprechend 74,5 %, erst nach Implantation des entsprechenden Aggregates AV-Knoten-abladiert. Ein Patient (0,7 %), der präinterventionell kein Aggregat bekommen hatte, war nach der Ablation mit einem AV-Block II° derart zufriedenstellend frequenzkontrolliert, daß bei ihm eine Schrittmacherimplantation nicht notwendig wurde.

126 der Patienten wurden in unserem Hause erstmals mit einem Herzschrittmacher versorgt, alle diese Aggregate hatten die Option einer Frequenzadaptation. Lediglich 14 Patienten war extern ein Schrittmacher implantiert worden, wovon 3 Aggregate mit einer solchen frequenzadaptiven Funktion ausgestattet waren. 135 Patienten hatten demnach einen Schrittmacher mit und 5 Patienten einen Schrittmacher ohne frequenzadaptive Option. Ein Patient benötigte keinen Schrittmacher (Abb.10).



**Abbildung 10:** Häufigkeiten der verschiedenen Schrittmachertypen im Hinblick auf die Frequenzadaption (rate-response). „Kein Schrittmacher“ betraf einen Patienten mit postinterventionell ausreichender Frequenzkontrolle.

Hieraus resultiert eine prozentuale Verteilung von 95,8 % mit, 3,5 % ohne Frequenzadaption sowie 0,7 % der Patienten ohne Schrittmacher. Implantiert wurden Aggregate mit 4 verschiedenen Typen von Sensoren zur bedarfsgerechten Anpassung der Stimulationsfrequenz. Dabei kamen folgende Systeme zur Anwendung: Messung des Atemminutenvolumens, der QT-Zeit, Registrierung von Vertikalbeschleunigung (Akzelerometer) sowie Quarz-Elemente mit Reaktion auf körperliche Erschütterung. In 100 Fällen (74 %) wurden AMV-Aggregate implantiert, 19 Patienten (14 %) bekamen Systeme mit Akzelerometer, 15 Patienten (11 %) hatten Schrittmacher mit Quarz, in einem Fall (0,7 %) kam ein QT-Aggregat, jedoch extern implantiert, zur Anwendung (Abb.11).



**Abbildung 11:** Verteilung der vier verwendeten, unterschiedlichen Formen der Frequenzadaption bei den implantierten Schrittmachern.

Weiterhin wurden in 106 Fällen (75,2 %) Einkammersysteme und bei 34 Patienten (24 %) Zweikammersysteme implantiert. Innerhalb der 106 Einkammersysteme kamen 94 VVI- (88,7 %) und 12 VDD-Schrittmacher (11,3 %) zur Implantation.

Intraoperativ wurden die ventrikulären respektive die atrialen Impedanzen sowie Reizschwellen gemessen. Die Ventrikelelektroden zeigten im Mittel Impedanzen von  $593 \pm 126$  Ohm mit einer Bandbreite zwischen 250 (min.) und 1120 (max.) Ohm, intraoperativ Reizschwellen von  $0,7 \pm 0,6$  mV. Die mittlere atriale Impedanz lag bei  $565 \pm 84$  Ohm, im Minimum 400 maximal 750 Ohm. Die mittlere atriale Reizschwelle lag bei Implantation bei  $1,2 \pm 0,7$  mV. Daneben erfolgte Erfassung der atrialen und ventrikulären intrakardialen Amplituden. Hierbei fand sich ventrikulär ein Mittelwert von  $7,7 \pm 4,4$  mV mit einer Spannbreite zwischen 1,5 und 20 mV, atrial Werte von  $2,4 \pm 1,4$  mV zwischen 0,7 und 6 mV.

### **3.3.1. Therapie bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern**

Bei den Patienten mit chronischem Vorhofflimmern bzw. mit häufigen und lang anhaltenden Attacken bei paroxysmalem Vorhofflimmern wurden wie oben angeführt Einkammerschrittmacher implantiert. In 89 Fällen wurden VVI-R-Schrittmacher implantiert, 5 Patienten hatten - bereits extern - VVI-Systeme ohne Frequenzadaptation bekommen.

### **3.3.2. Therapie bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern**

Das Subkollektiv der Patienten, die bei medikamentös nicht zu beeinflussender absoluten Arrhythmie, welche mit klinisch schwerer Symptomatik einherging, doch weniger als ca. 2-3 Attacken pro Woche hatten, implantierten wir Aggregate für den Zweikammer-Stimulationsmodus. Diese Schrittmachersysteme waren mit einer zusätzlichen "mode-switch"-Funktion ausgestattet. 46 Patienten wurden mit DDD - oder VDD - Aggregaten im Rahmen dieser Indikation versorgt. Die Verteilung stellte sich im einzelnen wie folgt dar (Tabelle 3):

## Ergebnisse

Stimulationsmodus	Patientenanzahl	Prozent
VDD-R	12	26 %
DDD-R	34	74 %

**Tab. 3:** Prozentuale Verteilung der Stimulationsmodi

Das idiopathische Vorhofflimmern war mit 16 Patienten, entsprechend 34,7 %, in dieser Gruppe überrepräsentiert. Diese Tatsache schlägt sich auch in einer echocardiographisch besseren linksventrikulären Ejektionsfraktion von im Mittel  $52 \pm 9$  % nieder. Bei 18 Patienten waren die Aggregate mit dem schon oben erwähnten, automatischen mode-switch programmierbar, so daß je nach Rhythmus des Vorhofes in Ein - oder Zweikammermodus stimuliert wird. Im Rahmen dieser Therapieoption macht eine postinterventionell weiterführende antiarrhythmische Medikation Sinn, um möglichst lange Phasen des Sinusrhythmus zu erhalten. In der Gruppe von Patienten mit Zweikammeraggregaten wurden 16 Patienten (35 %) ohne und 30 Patienten (65 %) mit antiarrhythmisch wirksamen Medikamenten versorgt.

### 3.3.3. Ergebnisse der Schrittmacherambulanz

Im Rahmen der weiteren ambulanten Schrittmacherkontrollen überprüften wir die Programmierung bzw. wurde der Stimulationsmodus auf VVI-R geändert, wenn die Patienten im chronischen Vorhofflimmern waren. Hierbei ergab sich ein folgendes Ergebnis: nach einer mittleren Nachbeobachtung von  $16 \pm 14,5$  Monaten (1 - 56 Monate) waren 38 Patienten im Zweikammer-Stimulationsmodus, 7 in VVI-R-Betriebsart und ein Patient nicht mehr innerhalb des Kollektives. Genauer interessierte die Ursache der notwendigen Umprogrammierung bei den oben angeführten 7 Patienten (Tabelle 4).



## Ergebnisse

	<b>Geschlecht</b>	<b>Diagnose</b>	<b>HSM</b>	<b>Therapie</b>	<b>Laufzeit,Modus</b>
<b>A.W.</b>	m	Hypertonie	DDD	Sotalol	23-VVIR
<b>M.H.</b>	m	Hypertonie	VDD	-keine-	1-VVIR
<b>R.F.</b>	m	I a fib	VDD	(Digitalis)	15-VVIR
<b>S.A.</b>	m	KHK	VDD	(Digitalis)	1-VVIR
<b>S.I.</b>	m	I a fib	DDD	-keine-	29-VVIR
<b>S.K.</b>	m	KHK	DDD	(Digitalis)	32-VVIR
<b>S.W.</b>	m	I a fib	DDD	-keine-	11-VVIR

**Tab. 4:** Zusammenfassung der Patienten, welche von Zweikammer- in Einkammerbetriebsart umprogrammiert werden mußten aufgrund von zwischenzeitlich aufgetretenem chronischem Vorhofflimmern. Die Laufzeit entspricht Monaten nach Schrittmachererstimplantation (I a fib = idiopathisches Vorhofflimmern).

Einer der Patienten in dieser Untergruppe war mit einem Klasse-III-Antiarrhythmikum therapiert, um die Anfallshäufigkeit des paroxysmalen Vorhofflimmerns zu reduzieren. In den anderen Fällen erfolgte keine antiarrhythmische Therapie oder Applikation von Glykosiden.

### 3.3.4. Komplikationen im Rahmen der Schrittmacherversorgung

Komplikationen in Verbindung mit der Schrittmachertherapie wurden als Frühkomplikationen in einem Zeitraum von 30 Tagen oder weniger nach Implantation sowie als Spätkomplikationen nach mehr als einem Monat erfaßt. Als Frühkomplikationen traten Infektionen des Batteriebettes, Nachblutungen, Perforationen sowie Dislokationen auf mit folgender Verteilung:

**Infektionen: bei 3 Pat. (2,1 %)**, davon in einem Falle operative Revision.

**Nachblutung: bei 2 Pat. (1,4 %)**

**Elektrodendislokation: bei 6 Pat. (4,3 %)**, davon sechs Ventrikelelektroden.

**Perforation: bei 2 Pat. (1,4 %)**, davon eine Ventrikelelektrode und eine Batterie.

In einem Fall war bei einer schweren Infektion des Batteriebettes eine operative Revision der Implantation notwendig, ebenso mußten die Dislokationen revidiert werden. Die Perforation des Aggregates sowie der Ventrikelelektrode machte ebenfalls einen Zweiteingriff erforderlich. Damit mußten neun von 141 Patienten reoperiert werden, was 6,3 % entspricht.

### **3.4. Klinische Nachbeobachtungsperiode**

Die "klinische" Nachbeobachtungsperiode bezieht sich auf stationäre Verläufe bzw. Kontrollen. Neben hämodynamischen Parametern bzw. Untersuchungen ging es um die Erfassung des subjektiven Wohlbefindens sowie um interventionsbezogene Früh- und Spätkomplikationen. Der übersehbare Zeitraum betrug im Mittel  $7 \pm 9,5$  Monate zwischen einem im Minimum und 41 (max.) Monaten. Bei echocardiographischen Meßwerten ergab sich keine wesentliche Veränderung zu den Ausgangsbefunden: die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Intervention lag bei  $47 \pm 13$  % (präinterventionell  $47 \pm 12$  %).

Interventionsbezogen traten folgende Komplikationen - innerhalb von 30 Tagen - auf: 1. Hämatome mit ausgeprägter klinischer Beeinträchtigung, 2. Aneurysma spurium an der Punktionsstelle, 3. arteriovenöse Fisteln mit der Notwendigkeit der operativen Leistenrevision und 4. periphere Embolien kardialen Ursprungs. Verteilung und prozentuale Häufigkeit in Beziehung zu allen durchgeführten Interventionen sind in Tabelle 5 dargestellt. Die beiden angeführten "falschen" Aneurysmata ließen sich konservativ, durch Kompression des Aneurysmahalses, beherrschen. Interventionsbezogen traten im beobachteten Zeitraum keine lebensbedrohlichen Zwischenfälle auf.

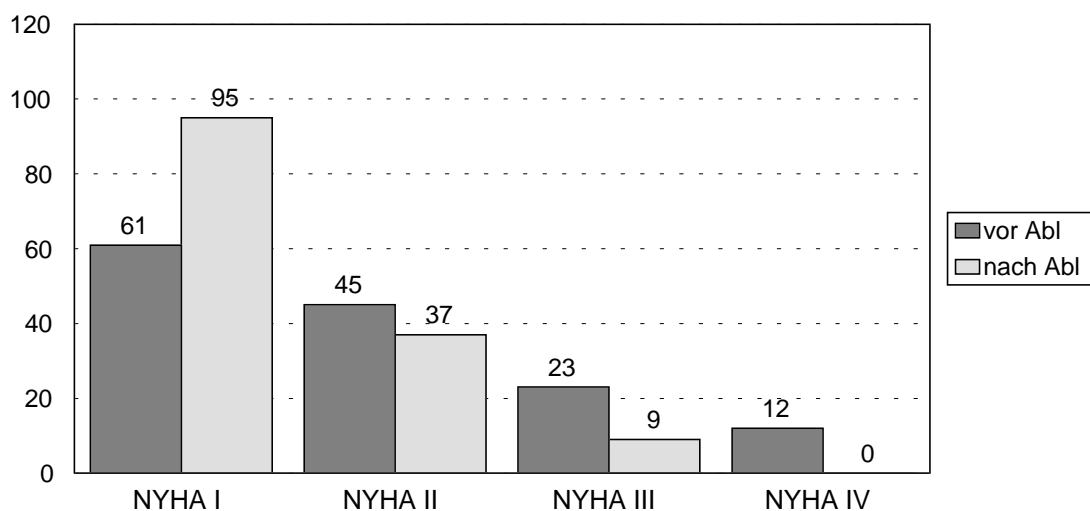
## Ergebnisse

Komplikation	Patientenanzahl	Prozent
Hämatome	4	2,8 %
An.spurium	2	1,4 %
AV-Fistel	2	1,4 %
per.Embolie	1	0,7 %

**Tab. 5:** Postinterventionelle Komplikationen

Erneut wurde von den behandelnden Ärzten eine klinische Einschätzung der Belastbarkeit der Patienten mit Hilfe der NYHA-Klassifikation vorgenommen. In NYHA I waren 95, in Klasse II 37 und in Klasse III 9 Patienten; in der Klasse NYHA IV konnte kein Patient mehr zugeordnet werden.

Im Vergleich zu der Einschätzung der Belastungsfähigkeit präinterventionell ergab sich eine ausgeprägte Verschiebung zu den NYHA-Klassifikationen I und II durch eine jetzt deutlich bessere Belastungsfähigkeit (siehe Abb.12).



**Abbildung 12 :** Gegenübergestellt sind die klinischen NYHA-Stadien der Patienten vor (dunkel) und nach (hell) der Ablation, wobei sich eine Verschiebung zu den NYHA Gruppen I und II darstellt.

Im weiteren Verlauf ergaben sich bei insgesamt 2 Patienten Komplikationen, für welche zumindest ein Zusammenhang mit der Behandlung nicht auszuschließen ist:

## Ergebnisse

beide Patienten (1,4 %) erlitten eine Embolie mit zentraler neurologischer Symptomatik, wobei in einem der beiden Fälle kein neurologisches Residuum zurückblieb.

Im Rahmen der klinischen Nachbeobachtungsperiode ergaben sich bei sieben Patienten (4,9 %) Mitralinsuffizienzen echocardiographisch dritten oder vierten Grades, welche präinterventionell nicht nachgewiesen worden waren. Von diesen mußten sich 4 (2,8 %) innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes einer operativen Klappenrevision unterziehen, bei den übrigen drei Patienten (2,1 %) war dies nicht erforderlich. Diese Patienten sollen gesondert in Tabelle 6 betrachtet werden.

	Geb.Jahr	Diagnosen			LV-EF	Vitium
<b>B.A</b>	1949	chr.VHF	MI II°		40/55%	MKE
<b>G.H</b>	1925	chr.VHF	MI I°	KHK	50/50%	MKE
<b>H.M</b>	1932	chr.VHF	MI II°	KHK	25/25%	MKE
<b>K.D</b>	1953	chr.VHF	MI II+°	ASD	30/55%	MKE
<b>B.I</b>	1939	atr.Tach	MI II°	Myocarditis	50/50%	MI III°
<b>B.R</b>	1936	par.VHF	MI II°	DCM	25/25%	MI III°
<b>M.K</b>	1947	par.VHF	MI I°	Dct. botalli	35/30%	MI IV°

**Tab. 6:** Zusammenfassung der klinischen Besonderheiten der Patienten mit postinterventionell progredienter Mitralinsuffizienz; LV-EF entspricht den echocardiographisch gemessenen Werten vor/nach Ablation.

Betrachtet man die Daten der Patienten im Detail, so finden sich in zwei Fällen eine deutlich Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach der AV-Knoten-Ablation. Bei fünf Patienten zeigt sich schon präinterventionell eine mindestens zweitgradige Mitralinsuffizienz. Die Patienten mit einer postinterventionellen Mitralinsuffizienz wurden in einer univariaten Analyse mit dem übrigen Kollektiv verglichen. Bei einer odds ratio von 1,58 bzw. 1,51 wurde bezüglich dem Vorliegen von paroxysmalem Vorhofflimmern oder bzw. einer organischen Herzerkrankung kein Signifikanzniveau erreicht ( $p=0,55$  bzw.  $p=0,70$ ). Ein signifikanter Unterschied beider Gruppen fand sich aber bei der linksventrikulären Ejektionsfraktion: die Wahrscheinlichkeit einer schwer reduzierten Ejektionsfraktion ( $EF \leq 30\%$ ) war

häufiger bei Patienten mit einer postinterventionell höhergradigen Mitralsuffizienz (odds ratio 5,95,  $p=0,02$ , 95% Konfidenzintervall 1,21 bis 29,1).

Abschließend erfolgte eine Bewertung der behandelnden Ärzte, ob eine Besserung, Verschlechterung oder keine Änderung der Symptomatik nach der Maßnahme eingetreten sei. Bei 123 Patienten entsprechend 87,2 % fand sich eine Besserung, sieben Patienten waren in ihrer Symptomatik bezüglich der Belastbarkeit unverändert (5 %), bei 11 Patienten hatte sich eine Progredienz der Symptomatik ergeben (7,8 %).

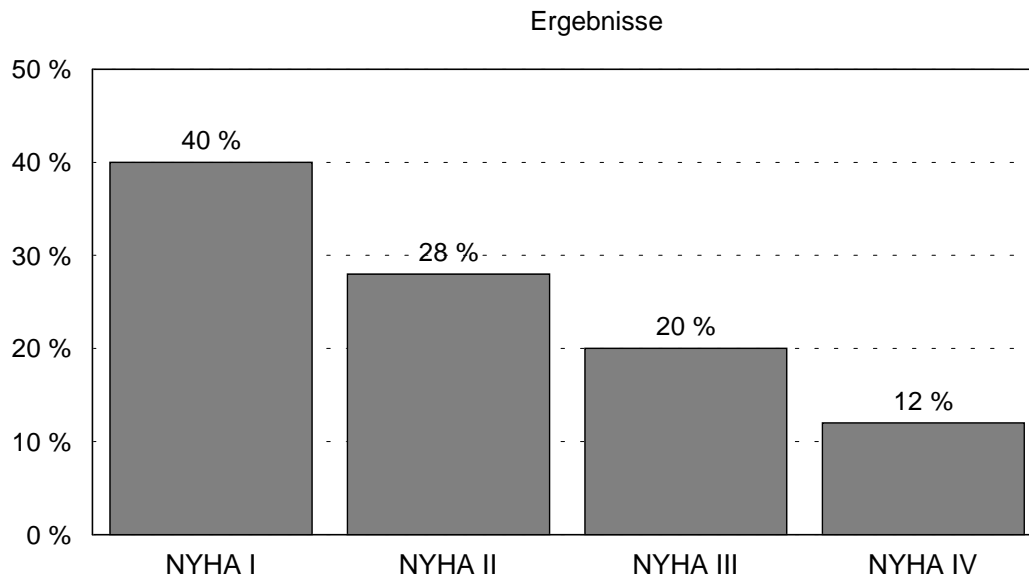
### **3.5. Langzeitnachbeobachtung**

#### **3.5.1. Präinterventionelle Diagnostik und Demographie**

In die klinische poststationäre Langzeitnachbeobachtung wurden die ersten konsekutiven 85 Patienten des Gesamtkollektivs eingeschlossen. In dieser Untergruppe betrug das mittlere Alter  $63 \pm 9,1$  Jahre mit einer Bandbreite von 40 (min.) bis 84 (max.) Jahre. 60 Patienten waren männlichen, 25 Patienten weiblichen Geschlechtes (70,6 % vs. 29,4 %). Die mittlere konservative Vorbehandlungszeit lag bei  $94,7 \pm 93,9$  Monaten (minimal 1 Monat bis maximal 19 Jahre) Dauer.  $3,0 \pm 1,6$  antiarrhythmisch wirksame Medikamente waren im Mittel ohne bleibenden Erfolg verordnet worden.

Bei Erhebung der kardialen Grundkrankheit waren durch die behandelnden Ärzte Mehrfachnennungen möglich. Die koronare Herzkrankheit war mit 59 Patienten (69,4 %) am häufigsten vertreten gefolgt von der arteriellen Hypertonie in 38 Fällen (44,7 %), bei 14 Patienten (16,5 %) konnte die Ausschlussdiagnose „lone atrial fibrillation“ gestellt werden. Bei 6 Patienten (7 %) lagen den klinischen Beschwerden valvuläre Herzerkrankungen zugrunde, 5 Patienten (5,8 %) hatten eine dilatative Cardiomyopathie.

Die präinterventionelle Einschätzung der Belastbarkeit - NYHA-Klassifikation - war wie folgt: NYHA I bei 34 Patienten, NYHA II bei 24, Klasse III bei 17 und NYHA IV bei 10 Patienten.



**Abbildung 13:** Dargestellt sind die vor der Therapie bestehenden NYHA-Gruppen nach der körperlichen Belastbarkeit von I-IV.

Die mittlere Ejektionsfraktion präinterventionell in der Untergruppe lag bei  $46 \pm 13$  % echocardiographisch, der linksatriale Durchmesser bei  $40,8 \pm 8,3$  mm.

### 3.5.2. Ablation

Bei Beginn der Ablationsprozedur waren 39 Patienten (45,9 %) im Sinusrhythmus, 54,1 % (46 Patienten) hatten Vorhofflimmern. In 71 Fällen (83,5 %) war eine, bei 8 Patienten (9,4 %) 2 und bei 6 Patienten (7,1 %) drei Ablationsprozeduren notwendig, um ein zufriedenstellendes Ergebnis zu erreichen. 61 Patienten wurden mit Radiofrequenzstrom therapiert, in 24 Fällen kam eine Gleichstromablation zur Anwendung (71,8 % vs. 28,2 %). Nach der Prozedur waren 8 Patienten (9,4 %) ohne Ersatzrhythmus, im übrigen ergab sich ein mittlerer Ersatz von  $38 \pm 20$  Schlägen/min mit minimal 20 und maximal 50 Schlägen pro Minute. Eine Verbreiterung des QRS-Komplexes von mehr als 20 msec nach der Ablation fand sich bei 25 Patienten (29,4 %). Bei den Patienten wurde ca. 20 Stunden später die Kreatinkinase sowie das herzspezifische Isoenzym CK-MB bestimmt. Die CK lag im Mittel bei  $80 \pm 110$  U/l, das Isoenzym MB bei  $8,7 \pm 6,9$  U/l. Ein Patient (1,2 %) erlitt ein Aneurysma spurium, bei einem weiteren (1,2 %) kam es zur Ausbildung eines nicht revisionsbedürftigen Hämatoms.

### **3.5.3. Schrittmacherversorgung**

Von den 85 Patienten bekamen 79 (93 %) ihren Schrittmacher im Rahmen der Ablation implantiert, 5 Schrittmacher waren bereits extern implantiert worden (5,8 %), ein Patient war postinterventionell mit einem AV-Block II° gut frequenzkontrolliert und wurde daher nicht schrittmacherpflichtig. Zur Implantation kamen 81 frequenzadaptive Systeme im Gegensatz zu 3 konventionellen Schrittmachern (95,3 % vs. 3,5 %). Dabei kamen VVI-R-Aggregate in 63 Fällen (74,1 %), VDD-R Schrittmacher in 7 (8,2 %) und DDD-R Aggregate in 14 Fällen (16,5 %) zur Implantation. In 3 Fällen kam es zu einer Elektrodendislokation (3,5 %), 2 Aggregate fielen aus (2,4 %).

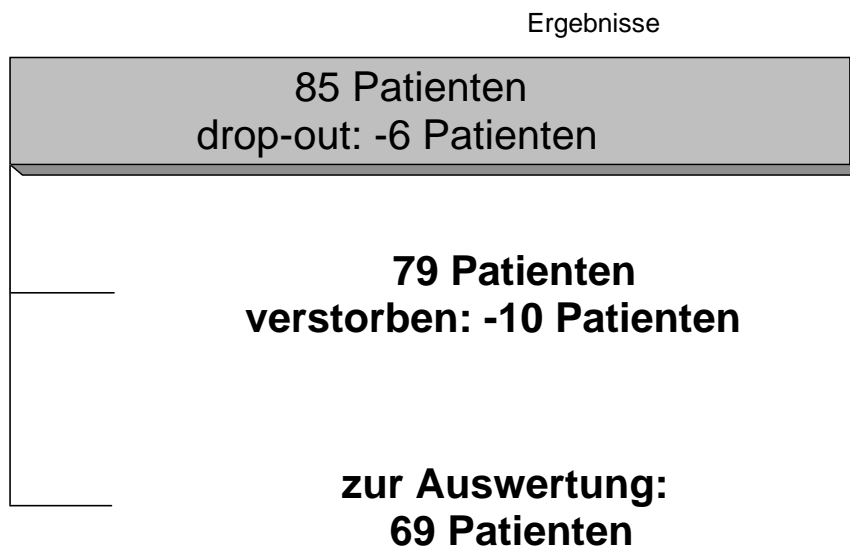
### **3.5.4. Postinterventionelle Klinik**

Nach Ablation bzw. Schrittmacherversorgung war im Mittel eine intensivmedizinische Betreuung von  $2 \pm 4,5$  Tagen (0 Tage minimal bis 25 Tage maximal) erforderlich. Eine antiarrhythmische Medikation war bei 2 Patienten (2,4 %) notwendig. Nach Eindruck des behandelnden Arztes ergab sich eine klinische Besserung bei 80 Patienten (94 %), eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik bei 2 Patienten (2,4 %). Bei den übrigen Patienten kam es zu keiner wesentlichen Befundveränderung.

Im weiteren Verlauf erlitt ein Patient einen Apoplex vermutlich kardialen Ursprunges (1,2 %), in einem Fall fand sich eine arteriovenöse Fistel (1,2 %).

### **3.5.5. Ergebnisse der Fragebogenauswertung**

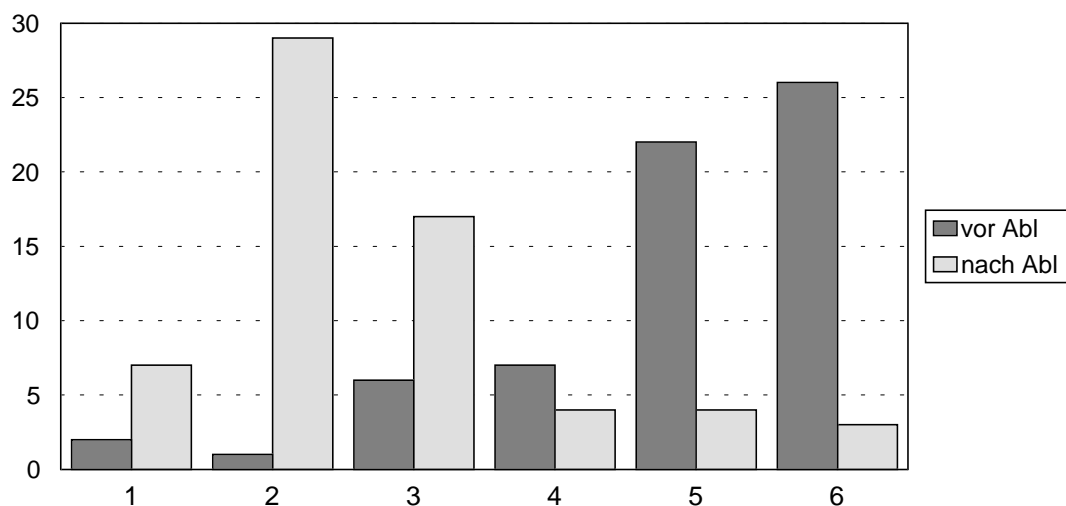
Dem Subkollektiv wurden die oben erwähnten Fragebögen zugesandt, um etwas über den von den Patienten empfundenen subjektiven Erfolg erfahren zu können. Von den 85 Fragebögen ergab sich ein drop-out von 6 (7,1 %), wobei die Patienten nicht mehr erreicht werden konnten. 10 Patienten (11,7 %) waren in der postklinischen follow-up Periode verstorben (Abb.14).



**Abbildung 14:** Zur Auswertung gelangte Fragebögen der 85 eingeschlossenen Patienten.

Die Dauer der nach der Therapieform hiermit übersehbaren Nachbeobachtungsperiode lag im Mittel bei  $26,6 \pm 14,3$  Monate zwischen 6 Wochen (min.) bis 64 Monate (max.) Dauer.

Die unmittelbare Verbesserung der Symptomatik nach der Therapie schlägt sich in der Frage nach einer subjektiven Veränderung des Befindens nieder, welches von den Patienten jeweils prä- und postinterventionell auf einer Skala von 1 - 6 absteigend eingeschätzt werden sollte. Hierbei ergab sich folgendes Ergebnis (Abb.15):



**Abbildung 15:** Vergleich der subjektiven Gesundheitseinschätzung der Patienten vor und nach Durchführung der Therapie.

Fünf Patienten des Kollektivs (7,2 %) machten bezüglich der Änderung ihres Gesundheitszustandes keine Angaben; während präinterventionell 48 Patienten eine



## Ergebnisse

"5" oder "6" wählten, um die Einschränkung ihrer Belastbarkeit zu definieren - entsprechend 69,5 % - hatten postinterventionell 53 Patienten (76,8 %) eine "1", "2" oder "3" gewählt. Ebenso baten wir die Patienten, die Belastung durch die Ablation an sich in der gleichen Skala auszudrücken (Tabelle 7):

„Note“	1	2	3	4	5	6
Patientenanzahl	17	19	21	7	1	1
Prozent	24,6 %	27,5 %	30,4 %	10,2 %	1,5 %	1,5 %

**Tab. 7:** Von den Patienten eingeschätzte Belastung durch die Therapiemethode.

Über dreiviertel der Patienten fanden den Eingriff der Katheterablation nicht sehr belastend, lediglich der kleinere Teil des Kollektivs empfand die Prozedur als deutlich anstrengend. Aufgrund der bei den Patienten vorliegenden Rhythmusstörungen waren in den meisten Fällen Krankenhausaufenthalte erforderlich, welche durch die Therapieform eine Reduktion erfahren sollten. Wir wollten von den Patienten deshalb wissen, wie häufig eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus innerhalb von 24 Monaten prä- und postinterventionell erforderlich gewesen war. Dabei zeigte sich folgende Verteilung (Tabelle 8):

stat. Aufnahmen	0	1-2	3-4	5-6	7-10	>10
vorher	8	21	16	10	4	2
nachher	56	6	3	1	1	0

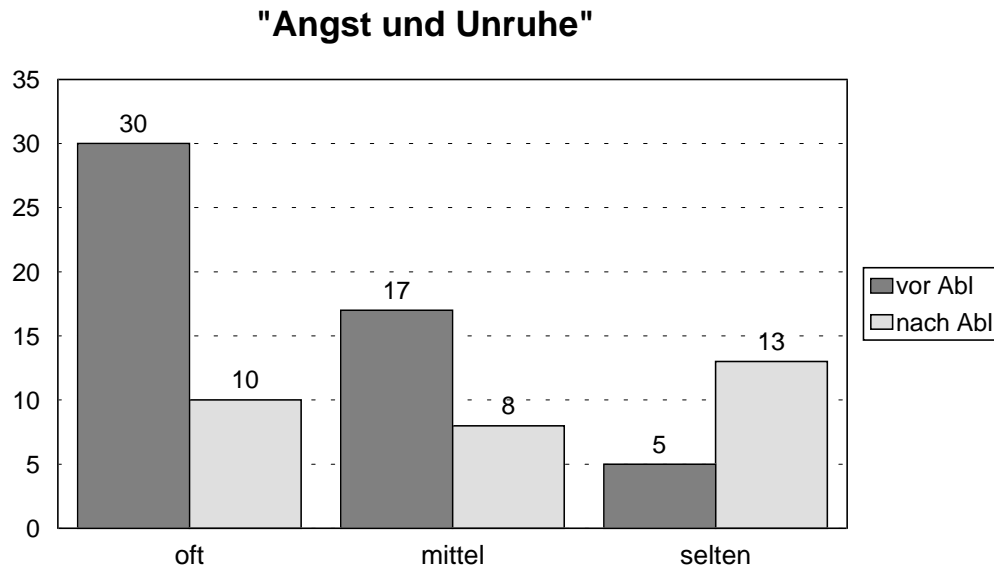
**Tab. 8:** Abnahme der Häufigkeit von notwendigen stationären Krankenhausaufenthalten.

Durch die Unterbrechung der atrioventrikulären Überleitung in Verbindung mit der Schrittmachertherapie ließ sich eine deutliche Reduktion der stationären Aufnahmen erreichen.

Abschließend wurden die Patienten über ihre Bereitschaft, den Eingriff bei gleicher Situation zu wiederholen, befragt. Dabei ergab sich folgendes Ergebnis: für eine Wiederholung der Maßnahme entschlossen sich 59, dagegen 3 Patienten; zwei Patienten konnten sich nicht entscheiden, keine Angabe machten 5 Patienten. 85,5 % der Patienten würden sich demnach dem Eingriff erneut unterziehen.

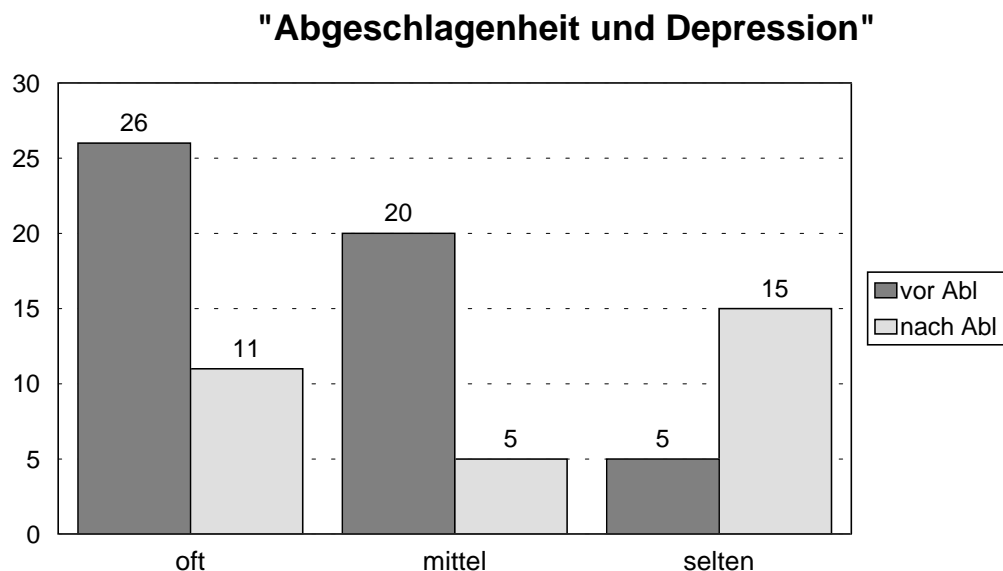
## Ergebnisse

Neben der Reduktion der mit der tachykarden Rhythmusstörung unmittelbar verbundenen Symptome zeigten sich vor allem in Bezug auf die Beschwerden "Angst und Unruhe" sowie "Abgeschlagenheit und Depressive Verstimmung" eine deutlich Abnahme der Ausprägung.



**Abbildung 16:** Häufigkeit von Angst und Unruheattacken innerhalb der 85 Patienten vor (dunkel) und nach (hell) Durchführung der Therapie.

Abbildung 16 und 17 sollen tendenziell diese Verschiebung in Bezug auf Häufigkeit und Schwere ausdrücken.



**Abbildung 17:** Häufigkeit von Abgeschlagenheit und Depression vor (dunkel) und nach (hell) Durchführung der Therapie.

## Ergebnisse

20 Patienten oder 29 % konnten nach Therapie ihre berufliche Tätigkeit wieder aufnehmen bzw. fortsetzen, 12 Patienten - entsprechend 17,4 % - waren zur Zeit der Ablation bereits in Ruhestand, 18,8 % bzw. 13 Patienten konnten ihre Tätigkeit nicht fortführen. 34,8 % (24 Patienten) machten hierzu keine Angabe.

### 3.5.5.1. Verstorbene Patienten

Innerhalb des Langzeitbeobachtungszeitraumes waren 10 Patienten verstorben, welche genauer betreffend interkurrenten Erkrankungen und Symptomatik betrachtet werden sollen. Von diesen 10 Patienten waren bezüglich ihrer Belastbarkeit 7 nach NYHA IV und 3 nach NYHA II eingeschätzt, was sich auch in der echocardiographisch bestimmten Ejektionsfraktion widerspiegelt: eine Ejektionsfraktion <30 % fand sich bei 7, eine EF <50 % und >30 % bei 2 und eine Ejektionsfraktion >50 % bei einem Patienten.

Im einzelnen fanden sich bei den 10 Patienten folgende Daten bezüglich ihrer Grunderkrankungen und Alter:

	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>LV-EF</b>	<b>NYHA</b>	<b>Erkrankungen</b>
<b>B.K.</b>	m	48	25%	IV	KHK, D.mell.
<b>D.J.</b>	w	66	25%	IV	KHK, Hypertonus, D.mell.
<b>H.J.</b>	m	58	25%	IV	KHK, Z.n.ACVB, Z.n.ICD-Implant.
<b>H.A.</b>	w	68	50%	II	KHK
<b>H.E.</b>	m	60	20%	IV	cor pulmonale
<b>K.D.</b>	m	58	50%	II	KHK, Hypertonus
<b>R.H.</b>	m	72	15%	IV	KHK, Hypertonus
<b>R.P.</b>	m	65	55%	II	Z.n.AKE bei Stenose
<b>S.L.</b>	w	73	20%	IV	KHK, D.mell., Niereninsuffizienz
<b>W.M.</b>	w	73	25%	IV	KHK, Z.n.AKE & MKE

**Tab. 9:** Klinische Gegebenheiten bei den verstorbenen Patienten

## Ergebnisse

Mit einer odds ratio von 25,4 ( $p < 0,0001$ , 95%-Konfidenzintervall 5,75 - 112,5) fand sich bei den 10 verstorbenen Patienten signifikant häufiger eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 30\%$ . Das Vorliegen einer organischen Herzkrankheit war in dieser Gruppe nicht signifikant häufiger (odds ratio 2,33,  $p = 0,43$ , 95%-Konfidenzintervall 0,28 - 19,2).

Neben den interkurrenten Erkrankungen interessierte die applizierte Energieform bei Ablation sowie das Intervall nach der Prozedur. Bei Eruiierung der Todesursache mußten wir uns in allen 10 Fällen auf Angaben von behandelnden Ärzten sowie auf Angaben von Augenzeugen zurückziehen, keiner der Patienten wurde obduziert (Tabelle 10).

	Energie	Monate nach Ablation	eruirbare Ursache
B.K.	DC	17	biventrikuläre Dekompensation
D.J.	DC	9	akuter Myokardinfarkt
H.J.	HF	14	VT bei Z.n. ICD-Implant.
H.A.	HF	1	V.a. plötzlichen Herztod
H.E.	DC	8	biventrikuläre Dekompensation
K.D.	DC	30	V.a. akuten Myokardinfarkt
R.H.	HF	14	biventrikuläre Dekompensation
R.P.	HF	9	V.a. plötzlichen Herztod
S.L.	HF	22	biventrikuläre Dekompensation
W.M.	HF	4	biventrikuläre Dekompensation

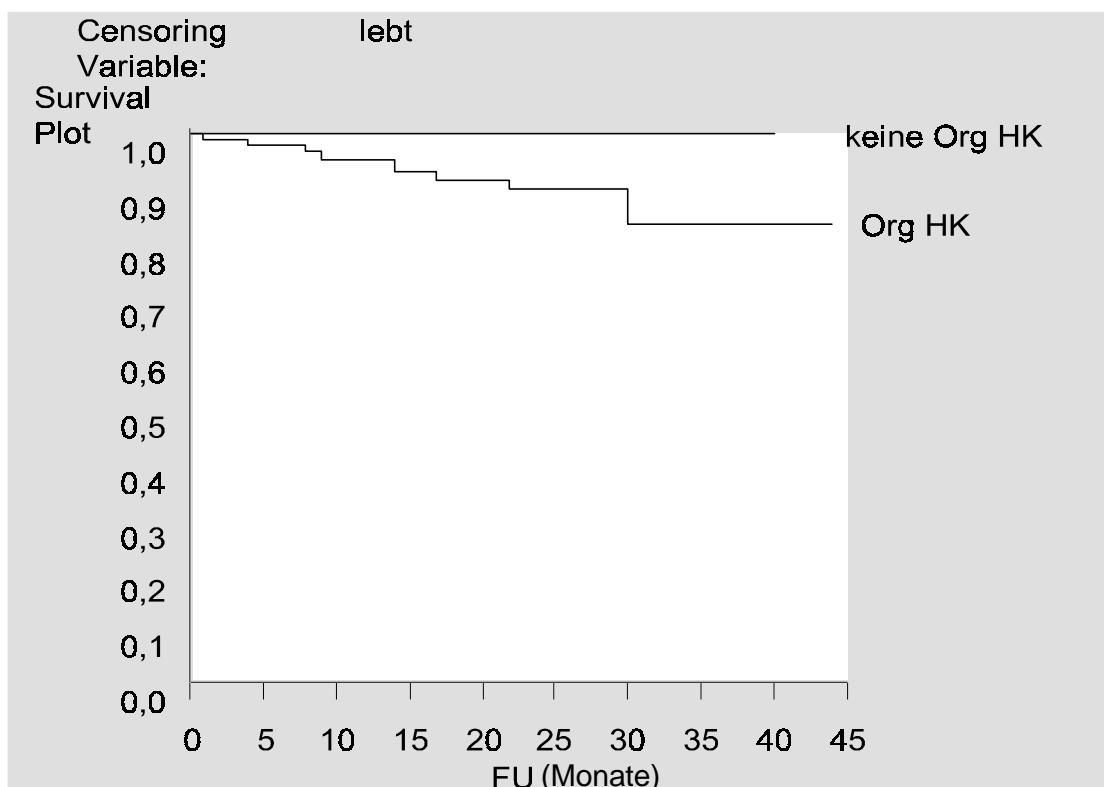
**Tab. 10: Fremdanamnestisch eruirbare Todesursachen im zeitlichen Abstand nach der AV-Knoten-Ablation.**

Bei zwei Patienten ergab sich der Verdacht auf einen plötzlichen Herztod, wobei lediglich bei der Patientin H.A. mit einem Intervall von nur einem Monat ein mittelbarer Bezug zur Intervention vermutet werden kann. Bei dem zweiten Patienten, welcher aufgrund einer bereits operativ versorgten Aortenklappenstenose eine deutliche linksventrikuläre Hypertrophie hatte, ist am ehesten an eine maligne ventrikuläre Rhythmusstörung zu denken. Nach den Angaben der behandelnden

Ärzte hatten die Patienten S.L. und B.K. eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Prozedur erlangen können. Für die Patienten war eine Belastung zumindest auf einem niedrigen Niveau nach Ablation wieder möglich.

### 3.5.5.1.1. Mortalität im follow-up: Idiopathisches Vorhofflimmern versus Patienten mit kardialen Grunderkrankungen

Im Verlauf stellten wir zwei Teilgruppen bezüglich der Entwicklung der postinterventionellen Mortalität gegenüber. Verglichen wurden Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern, mit dem Teil der Patienten, welche Vorhofflimmern auf dem Boden einer kardialen Grunderkrankung hatte. Im Rahmen der oben bereits erwähnten Nachbeobachtungsperiode von im Durchschnitt 26,6 Monaten waren 10 Patienten verstorben, keiner davon mit idiopathischem Vorhofflimmern.



**Abbildung 18:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach Intervention für Patienten mit und ohne Kardiale Grunderkrankung (Org. HK) im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung.

## Ergebnisse

Über den beobachtbaren Zeitraum ergibt sich somit für Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern im Gegensatz zu denen mit einer kardialen Grundkrankheit eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  im Chi-Quadrat-Test.

### 3.6. Untersuchung neurohumoraler Parameter

Dreizehn Patienten wurden zweimalig mit unterschiedlichen Schrittmacherprogrammierungen belastet, um die humoralen Auswirkungen zu untersuchen. Hierzu konnten lediglich Patienten in Betracht kommen, welche mit atemminutenvolumen-gesteuerten Aggregaten versorgt waren. Die mit Akzelerometer bestückten Schrittmacher erlauben im Rahmen einer fahrradergometrischen Belastung bei fehlender vertikaler Beschleunigung keine adäquate Frequenzadaptation. Innerhalb dieses Kollektives fanden sich 4 Frauen und 9 Männer, welche im Mittel 53 Jahre alt waren (36-65 Jahre). Nach Ablation fand sich ein mittlerer Ersatzrhythmus von 35/min, (30-45/min). In allen Fällen lag therapierefraktäres Vorhofflimmern vor, ein Patient (7,7 %) hatte eine KHK, bei 4 Patienten fand sich ein arterieller Hypertonus (30,7 %), 8 Patienten hatten keine kardiale Diagnose (61,6 %).

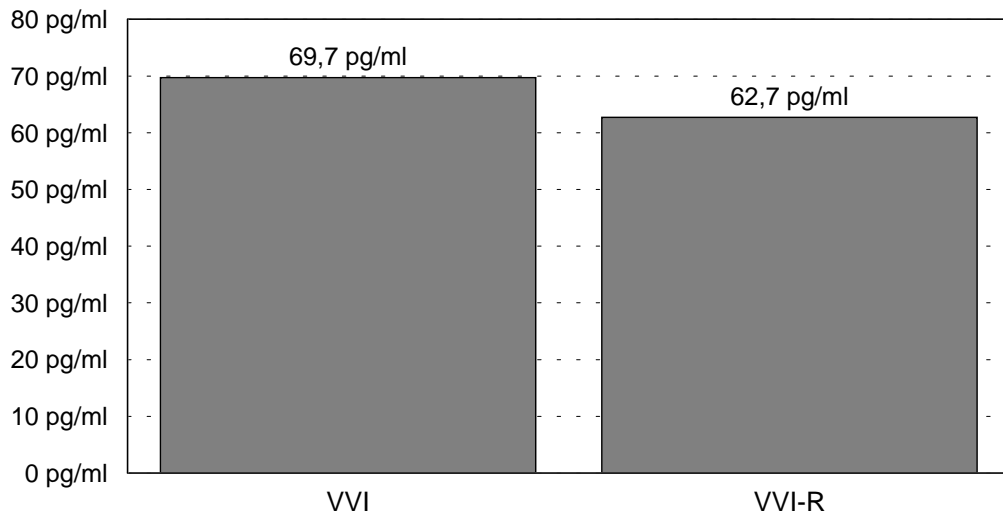
Bei Messung der Parameter atrialer natriuretischer Faktor (ANF), Adrenalin und Noradrenalin ergaben sich folgende Ergebnisse:

Parameter	VVI	VVI-R	p-Wert
Frequenz	70	$129 \pm 12$	<b>0,05</b>
ANF (pg/ml)	$275 \pm 140$	$317 \pm 130$	n.s.
Adrenalin (pg/ml)	$69,7 \pm 45$	$62,7 \pm 29$	n.s.
Noradrenalin (pg/ml)	$1264 \pm 410$	$865 \pm 530$	<b>0,05</b>

**Tab. 11:** Hormonspiegel von atrialem natriuretischem Peptid (ANF), Adrenalin und Noradrenalin unter Belastung mit festfrequenter oder angepaßter Stimulationsfrequenz (VVI-R).

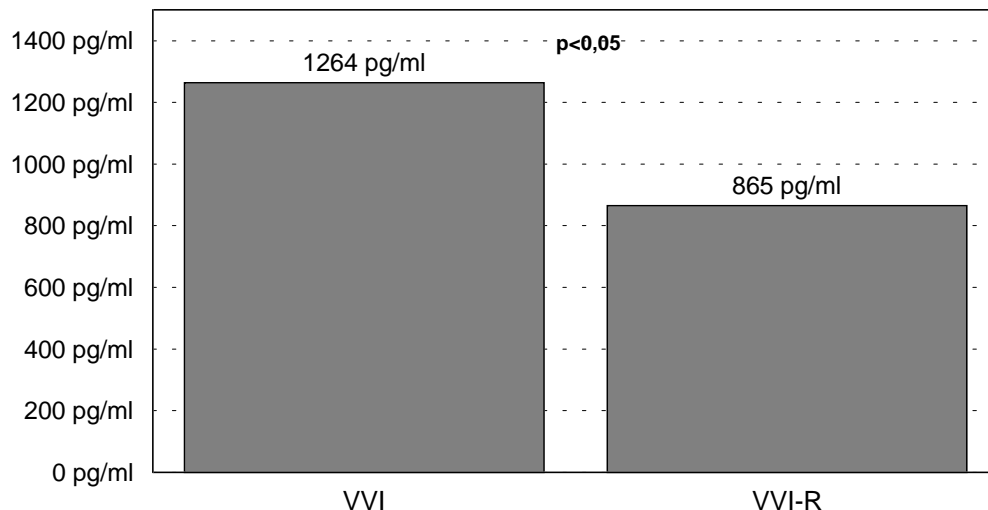
## Ergebnisse

Während sich für atrial-natriuretisches Peptid und Adrenalin keine signifikanten Serumkonzentrationen fanden, konnte unter frequenzadaptiver Stimulation eine signifikante Reduktion der Noradrenalinspiegel beobachtet werden. Es fand sich bei den Adrenalinserumkonzentrationen aber ebenfalls eine Tendenz zur Abnahme.



**Abbildung 19:** AdrenalinKonzentration im Serum mit und ohne aktivierter Frequenzadaptation.

Diese Reduktion der Noradrenalinspiegel unter frequenzadaptiver Stimulation ist Ausdruck der geringeren sympathischen Aktivierung unter bedarfsangepasster Schrittmachertherapie.



**Abbildung 20:** Noradrenalinspiegel unter festfrequenter und frequenzadaptiver Stimulation.

In Abbildung 20 sind die niedrigeren Serumspiegel von Noradrenalin unter frequenzadaptiver Stimulation dargestellt. Trotz der Tatsache, daß keiner der

#### Ergebnisse

Patienten eine schwere Herzinsuffizienz hatte, lagen die Werte vergleichsweise hoch.



## 4. Diskussion

### 4.1. Medikamentös-therapierefraktäres Vorhofflimmern: Patienten, Symptome, Häodynamik

Nach den Erfahrungen in unserer Klinik ist eine adäquate Frequenzkontrolle für die häufig schwerkranken Patienten mit atrialen Tachyarrhythmien vor allem dann von Bedeutung, wenn die linksventrikuläre Pumpfunktion eingeschränkt ist. 12,7 % der von uns eingeschlossenen Patienten hatten eine Ejektionsfraktion unter 30%. Die Patienten sind während laufender Tachyarrhythmie nur gering belastbar bei Abnahme des Herzzeitvolumens aufgrund der verkürzten Diastolendauer. Außerdem treten diese Formen von Rhythmusstörungen in der Mehrzahl der Fälle bei anderweitig kardial geschädigten Patienten - nicht zuletzt postoperativ - auf. Andererseits verbietet sich bei vielen Patienten die Verordnung von Antiarrhythmika. So können Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen nicht mit Betablockern therapiert werden, bei Diabetikern besteht hier eine relative Kontraindikation. Im Auge behalten werden muß auch die Tatsache der negativen Inotropie unterschiedlichen Ausmaßes der verschiedenen Antiarrhythmika. Dies spielt vor allem bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion eine Rolle. Klasse-I-Antiarrhythmika schließlich verbieten sich wegen ihres proarrhythmogenen Effektes bei organisch herzkranken Patienten.

Gerade bei diesen Patienten hat die Tachyarrhythmie als kardiologischer Notfall eine nicht zu unterschätzende Bedeutung, weil in vielen Fällen durch die Abnahme des Herzminutenvolumens eine kritische Kreislauftsituation entsteht. Bei in solcher Situation unkritischer, zumeist intravenöser Applikation verschiedener Antiarrhythmika besteht hierbei das Risiko höhergradiger AV-Knoten-Überleitungsstörungen mit konsekutiver Bradykardie.

Aufgrund der Häufigkeit dieser Rhythmusstörung und damit der klinisch überragenden Bedeutung des Vorhofflimmerns vor allem bei Patienten jenseits des 65. Lebensjahres [57] treten immer mehr Behandlungssituationen auf, bei denen eine medikamentöse Therapie mit Antiarrhythmika keine ausreichende

Beschwerdefreiheit erzielen kann [77]. Als Therapieziel muß vor allem eine Ökonomisierung der Kammerfrequenzen angesehen werden: Packer et al. untersuchten 8 Patienten mit atrialen oder re-entry Tachykardien sowie fehlender kardialer Grunderkrankung. In allen Fällen bestand nach einer mittleren Laufzeit der Rhythmusstörung von 15 Jahren eine ausgeprägte linksventrikuläre Funktionseinschränkung [101]. Nach zum Teil chirurgischen, aber auch nicht-operativen Maßnahmen zur Frequenzkontrolle zeigte sich eine deutliche Besserung der linksventrikulären Pumpfunktion [101], so daß in einigen Fällen eine Reversibilität der Dysfunktion angenommen werden kann. Ähnliche Ergebnisse wurden 1985 von McLaran et al. veröffentlicht, welcher als Ursache für die eingeschränkte Auswurffraktion in erster Linie eine unter der Tachykardie bestehende reversible und relative Ischämie sowie einer Erhöhung der Vorlast sah [84]. Somit kommt einer ausreichenden Frequenzkontrolle neben der klinischen Verbesserung auch eine Bedeutung im Hinblick auf die linksventrikuläre Pumpfunktion zu.

### **4.2. Nichtpharmakologische Therapieverfahren**

Um so aktueller sind die nichtpharmakologischen, chirurgischen oder kardiologischen Therapieverfahren zur Erlangung einer adäquaten Herzfrequenz. Als nichtoperatives Verfahren mit geringer Komplikationsrate gilt die elektrische Unterbrechung der atrioventrikulären Überleitung unserer Meinung nach zu den führenden Verfahren. Neben guter Steuerbarkeit sowie für die Patienten geringen Belastung lassen sich so die vielfältigen Medikamentennebenwirkungen umgehen. In nahezu allen Fällen läßt sich als Therapieziel eine AV-Block III° erzielen. Die zu Beginn der Therapie mit Gleichstrom durchgeführte Ablation ließ sich mit der Einführung der Radiofrequenztherapie optimieren.

In diesem Zusammenhang sind neben den von Cox et al. [22] etablierten chirurgischen Methoden die AV-Knoten-Ablation sowie Applikation von Äthanol oder Kryoablationen zu erwähnen [138]. Während die chirurgischen Maze-Operationen Sinusrhythmus wiederherstellen und erhalten sollen, ist eine Ablation des AV-Knotens immer mit einer Schrittmacherversorgung verbunden. Das Vorhofflimmern besteht weiter. Jedoch zeigte sich in einer Veröffentlichung von Leitch et al. [69], daß nach der sogenannten Maze-Operation bei 9 Patienten im übersehbaren

Nachbeobachtungszeitraum postinterventionell in 4 Fällen Schrittmacherpflichtigkeit resultierte. Andererseits waren jedoch nach einer mittleren Nachbeobachtung von  $21 \pm 20$  Monaten von 9 Patienten 7 weiterhin im Sinusrhythmus [69].

Neben der Gleichstromablation [39] des AV-Knotens gab es weitere Überlegungen, die Erregungsleitung von den Vorhöfen zu den Ventrikeln zu unterbrechen. Harrison et al. führten neben tierexperimentellen Untersuchungen bei drei Patienten eine Abkühlung der AV-nodalen Region auf  $-60^{\circ}$  Celsius durch [41] und konnten damit einen drittgradigen AV-Block erreichen. Diese Methode ist aber ebenso mit einer Schrittmacheroperation verbunden, wobei sie in erster Linie dadurch besticht, daß postinterventionell im Gebiet der Kryoablation keine Veränderungen des Gewebes zu verzeichnen waren. Insbesondere fanden sich keine Aneurysmen, Gewebsrupturen oder Klappendysfunktionen. Interessant erscheint, wobei im Rahmen dieser Studie bei einem nur sehr kleinem Kollektiv eine Aussage gemacht werden kann, daß in allen drei Fällen ein nahezu ausreichender Ersatzrhythmus nach Ablation bestand [41].

Eine weitere Methode zur Unterbrechung der AV-nodalen Überleitung ist die intrakoronare Äthanolinfusion. Die Erzeugung einer Nekrose mit Hilfe von Applikationen alkoholischer Lösungen intrakoronar wurde schon 1989 im Tierexperiment von Nicolosi et al. [97] nachgewiesen. Kay et al. führten eine prospektive Studie zur Wirksamkeit einer selektiven Äthanolinjektion in die AV-nodale Arterie durch. Bei 12 Patienten, von denen bei sechs Patienten eine Gleichstromkatheterablation vorher ohne bleibenden Erfolg gewesen war, wurde diese Intervention durchgeführt. Direkt postinterventionell konnte bei 10 Patienten ein drittgradiger Block erreicht werden, welcher jedoch nach einem Intervall von im Mittel 135 Tagen bei 30 % nicht mehr nachzuweisen war [60]. Zu bemerken bleibt jedoch, daß es sich bei diesem Kollektiv um eine selektierte Gruppe handelt, da auch durch die vorangehende DC-Ablation kein komplettes Blockbild erreicht werden konnte. Außerdem ergab sich bei zwei Patienten erschwerend ein Reflux der Alkohollösung aus dem Seitenast der rechten Kranzarterie zurück in die rechte Kranzarterie mit deutlichem Enzymanstieg und EKG-Veränderungen im Sinne einer Infarzierung.

#### 4.2.1. Gleichstromablation

Das hierzu konkurrierende Verfahren ist die Unterbrechung der Erregungsleitung in Höhe des AV-Knotens mit Hilfe eines in der Regel transvenösen Katheters. Zur Verwendung kamen hier bei Einführung der Methode handelsübliche Defibrillatoren, mit denen die elektrische Überleitung des AV-Knotens unterbrochen wurde. Diese Methode wurde auch bei uns bis zur Einführung der Hochfrequenzablation mit gutem Erfolg praktiziert, wobei jedoch nicht in allen Fällen im Rahmen der ersten Ablationsprozedur eine komplette Überleitungsunterbrechung erreicht werden konnte. Nach wiederholter Prozedur konnte jedoch nahezu bei allen Patienten ein drittgradiger AV-Block erzielt werden.

Kombiniert mit einer frequenzadaptiven Schrittmacherversorgung wurden diese Patienten Linie symptomatisch versorgt, daß Vorhofflimmern besteht weiter [115], jedoch ist mit dieser Methode in nahezu allen Fällen eine ausreichende Frequenzkontrolle zu erreichen [35,79]. Diese Methode, welche primär mit Hilfe eines üblichen Kardioverters-Defibrillators unter Gleichstromapplikation durchgeführt wurde, wurde in den achtziger Jahren klinisch etabliert. Von Gonzalez et al. konnte im Tierversuch 1981 schon die Effizienz der Methode [39] bezüglich der stabilen Überleitungsunterbrechung nachgewiesen werden. Zusätzlich wurden nach einem dreimonatigen Nachbeobachtungszeitraum im Rahmen einer Sektion der Versuchstiere schwerwiegende Nebenwirkungen wie Perforation, Ausbildung eines Shunts oder Infektionen ausgeschlossen [39]. Pop et al. konnten bei 3 Patienten mit Gleichstromapplikation einen stabilen, drittgradigen AV-Block erreichen [105], wobei sich postinterventionell lediglich ein leichter Anstieg der CK bzw. des Isoenzym MB zeigte. 15 Patienten mit atrialen Tachykardien wurden nach einer Veröffentlichung von Manz et al. [78] mit dieser Methode therapiert, wobei jedoch keiner der Patienten an Vorhofflimmern litt. Er setzte die Methode bei fokalen und re-entry-Tachycardien ein. Bei zwei Prozeduren pro Patient konnte in 10 Fällen ein drittgradiger AV-Block erreicht werden, bei den anderen fünf Patienten ließ sich jedoch mit Hilfe der Maßnahme eine ausreichende Frequenzkontrolle erzielen [78]. Bewertet man daß Erreichen eines AV-Block III° als alleinigen Therapieerfolg, so ergibt sich in dieser Veröffentlichung ein prozentualer Erfolg von 66% für dieses Ereignis. Diese Ergebnisse korrelieren gut mit der in unserer Untersuchung Gleichstrom (DC)-abladierten Patienten: bei 62% konnte mit einer, bei 21% mit zwei und lediglich bei 17% mit drei Prozeduren ein drittgradiger Block erreicht werden. Ähnliche Resultate

finden sich in der amerikanischen Multicenterstudie des "percutaneous cardiac mapping and ablation registry" [26]: in 65% der Fälle konnte mit der Methode ein stabiler drittgradiger Block erreicht werden. Der Eingriff war lediglich - bei einer Weiterfassung des therapeutischen Erfolgs inklusive Frequenzkontrolle - bei 16% der Patienten ohne ausreichenden therapeutischen Erfolg [26].

#### **4.2.2. Komplikationen bei Gleichstromablation**

Im Rahmen unserer Langzeitnachsichtbeobachtung fanden sich bei Patienten, bei denen eine DC-Ablation durchgeführt worden war, in keinem Fall ein plötzlicher Herztod. Der anamnestische Verdacht - bei Fehlen von klinischer Dokumentation - auf einen plötzlichen Herztod kann lediglich bei zwei radiofrequenzabladierten Patienten geäußert werden.

Obwohl die Methode der Gleichstromablation lange Zeit als nahezu nebenwirkungsfrei galt, was auch von Ruder et al. bei der Ablation akzessorischer Bahnen bei entsprechender Technik beschrieben wird [112], ergaben sich nach längeren Verläufen Hinweise auf proarrhythmogene Wirkungen auf das Herz [102]. Die Arbeitsgruppe von Perry et al. fand hier bei neun kinder-kardiologischen Patienten mit supraventrikulären Rhythmusstörungen und therapeutischer Gleichstromablation in drei Fällen neu auftretende ventrikuläre Tachykardien und/oder höhergradige Rhythmusstörungen. Interessant hierbei erscheint vor allem, daß bei unterschiedlichen zugrundeliegenden Rhythmusstörungen und verschiedenen Ablationsprotokollen in diesen drei Fällen jedesmal eine His-Bündel-Ablation erfolgt war. In einem der drei Fälle kam es aufgrund der ventrikulären Rhythmusstörung zum plötzlichen Herztod [102]. Im Rahmen einer Autopsie fand sich im Bereich der atrioventrikulären Überleitung eine Narbe mit einer vermehrten Fetteinlagerung, jedoch waren auch im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes narbige Veränderungen nachweisbar. Zusätzlich fand sich im Bereich der abladierten Region eine aneurysmatische Tasche [102]. Einschränkend muß jedoch gesagt werden, daß der gleiche Patient an einer Cardiomyopathie im Anfangsstadium als konkurrierender Erkrankung litt. Ein ähnliches Fallbeispiel wurde von Bharati et al. 1985 veröffentlicht, nachdem bei einer Patientin mit therapierefraktärem Vorhofflimmern und Zustand nach DC-Ablation des AV-Knotens eine letal endende ventrikuläre Tachykardie aufgetreten war [10]. Auch hier zeigte sich im Rahmen der Autopsie eine beginnende Verfettung im Bereich der vernarbten

Ablationsstelle sowie in der Spitze des Ventrikelseptums; außerdem fiel wie in der oben angeführten Veröffentlichung chronisch-entzündliche Veränderungen im abladierten Gewebe auf. Die Ablation war in diesem Falle nicht in der Summe, jedoch bezüglich der einzelnen Schocks, sehr energiereich. Es waren zwei 500 Joule-Schocks appliziert worden [102]. Die Arbeitsgruppe von Frey et al. aus Wien fand im direkten Vergleich von DC- zu Radiofrequenzstrom-Ablation bei 10% der DC-abladierten Patienten Ereignisse eines "sudden cardiac death" [31]. Aufgrund der Ergebnisse des "Catheter Ablation registry" verstarben 5,1% der gleichstromabladierten Patienten noch während des Krankenhausaufenthaltes an möglicherweise interventionsbezogenen Ursachen [25]. Hierbei traten in fünf Fällen (3,5%) ventrikuläre Rhythmusstörungen auf. Alle Patienten mit Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen in dieser Veröffentlichung zeigten ausgeprägte Zeichen der linksventrikulären Dysfunktion [25].

Eine weitere, nicht minder schwere Komplikation ist die in seltenen Fällen nach DC-Ablation beobachtete Ruptur des Sinus coronarius als Folge eines Barotraumas. Diese Komplikation kann mitunter durch eine instabile Katheterposition begünstigt werden. In einem Fallbeispiel führen Feld et al. [29] einen solchen Fall an, in welchem es nach Ablation zur akuten Perikardtamponade gekommen war. Als Konsequenz aus dieser akuten Situation zog die Arbeitsgruppe die Forderung, lediglich dann zu abladiere, wenn eine stabile Katheterposition erreicht werden kann, um das Risiko einer Dislokation gering zu halten. Im Rahmen unseres Kollektivs kam es in keinem Fall zu einer akuten Perikardtamponade, eine Ruptur des Sinus coronarius konnte nicht nachgewiesen werden, was neben einer jeweils möglichst geringen Ablationsenergie auch an jeweils zu erreichenden, stabilen Katheterpositionen lag. Diese Barotraumen, bei denen eine Gasentwicklung an der Katheterspitze angenommen wird [29], stellen eine der schwerwiegendsten Zwischenfälle dar, fanden sich jedoch nicht im Datenpool des "percutaneous cardiac mapping and ablation registry" [26]. Aus Hamburg wurde 1985 über die Entwicklung eines rechtsatrialen Thrombus nach DC-Ablation berichtet [65], der trotz Vollheparinisierung sowie Bolustherapie unter der Untersuchung nachzuweisen war. Eine Embolisation konnte jedoch in mehreren konsekutiven Untersuchungen ausgeschlossen werden. Die Arbeitsgruppe um Kunz empfahl deswegen *nach* Heparinisierung eine weiterzuführende Therapie mit einem Plättchenaggregationshemmer für ca. vier Wochen [65]. Die Problematik der

Antikoagulation liegt außerdem in erster Linie bei den Patienten mit Vorhofflimmern. Im Rahmen unserer Untersuchung fanden sich echocardiographische Veränderungen wie von Kunz et al. beschrieben postinterventionell nicht, in einem Fall kam es jedoch zu einer kardialen Embolie in das zentrale Nervensystem, welche aber auf das Vorhofflimmern zu beziehen ist. Eine Zusammenfassung dieser Komplikationen, welche sich zum Teil auch in unserem Patientengut fanden, wurde sehr ausführlich auch im schon oben zitierten "percutaneous cardiac mapping and ablation registry" [26] dargestellt, wobei hier ein rechtsventrikulärer Thrombus nur in einem Falle nachzuweisen war.

#### **4.2.3. Hochfrequenzstromablation**

Mit Einführung der Hochfrequenzstromablation ergab sich eine sehr gut zu steuernde Methode, über gezielte Applikation eine eng umschriebene Läsion zu erzeugen. Damit konnte die Ausdehnung des abladierten Gewebes deutlich reduziert werden, was sich eindrucksvoll in deutlich niedrigeren Herzenzymanstiegen widerspiegelte. Außerdem konnte nach Entwicklung dieser Methode auf eine Narkose während der Maßnahme verzichtet werden. Bis zur breiten klinischen Anwendung waren jedoch einige experimentelle Untersuchungen notwendig.

Mitte bis Ende der achtziger Jahre konnte die Methode der Radiofrequenzablation experimentell [49] als auch klinisch [66] etabliert werden. Huang et al. konnten im Tierexperiment zeigen, daß die Hochfrequenzablation mit 750 kHz bezüglich Steuerbarkeit, Ausmaß der Nekrose sowie postinterventionellen Arrhythmien der Gleichstromablation deutlich überlegen ist. Die Arbeitsgruppe von Sanchis abladierte die Sinusknoten von 10 Hunden bei einer Frequenz von 600 kHz, um die Abhängigkeit von applizierter Energie und resultierender Nekrose zu untersuchen [113]. Hierbei zeigte sich neben der exakten Steuerbarkeit der Energieabgabe, wodurch sich die bei DC-Ablation bekanntgewordenen Barotraumen vermieden ließen, daß die schon vorher in vitro- nachgewiesene Linearität zwischen applizierter Energie und Nekrose in vivo so nicht nachvollziehbar war. Dieses Phänomen läßt sich am ehesten auf die Problematik der stabilen Katheterlage zurückführen, welche über die Dauer der Energieabgabe in vivo nur schwer realisiert werden kann [113]. Außerdem konnten Sanchis et al. bei autoptischen Untersuchungen der abladierten Hunde kleine, umschriebene Nekrosen nachweisen, bei denen jedoch die chronisch-

entzündlichen Infiltrate als auch die bei DC-Ablation gezeigte Verfettung im abladierten Areal nicht nachgewiesen werden konnten. Zwei theoretische Modelle für dieses Verfahren kamen zur Erprobung: die unipolare Radiofrequenzstrom-Ablation gegen eine Patchelektrode im Bereich der linken Scapula im Gegensatz zur bipolaren Ablation mit einem intrakardialen Elektrodenabstand von 5-10 mm. Durch dieses bipolare Vorgehen konnten bei deutlich geringerem Gewebswiderstand die effektiv applizierten Energien niedriger gehalten werden als bei der unipolaren Prozedur [90]. Im Gegensatz zur DC-Ablation fanden sich nicht flächige, narbige Veränderungen entstehend durch die elektrische Schädigung des Gewebes, sondern sphärische Koagulationsnekrosen bedingt durch die lokale Temperaturentwicklung bei Applikation des Hochfrequenzstroms [66,102]. Durch die hohe Frequenz ist außerdem eine Ablation in Narkose unnötig, so daß die dadurch bedingten Nebenwirkungen vermieden werden können [66]. Die Arbeitsgruppe von Langenberg konnte außerdem zeigen, daß sich nach HF-Ablation im Vergleich zu DC-Ablation signifikant niedrigere CK- und CK-MB-Werte fanden [66,91]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, daß der postinterventionelle Ersatzrhythmus nach Radiofrequenzablation signifikant höher ist als nach Gleichstromablation [91]. Dabei ergibt sich die Größe und das Volumen des abladierten Areals als Funktion von Energie, Einwirkdauer und Kontaktfläche zwischen Elektrode und Myokard [67,92,93,139]. Die Arbeitsgruppe von Nath et al. konnte am isolierten Schweinemyocard in vitro zeigen, daß sich im niedrigen Temperaturbereich unter 37° C eine Hyperpolarisation des Ruhemembranpotentials ergab, während sich bei Temperaturen größer 43°C regelmäßig eine Depolarisation fand [95]. Tracy et al. wiesen im Rahmen von Radiofrequenzstrom-Ablation bei akzessorischen Leitungsbahnen schon bei niedrigen Temperaturen und Applikationszeiten eine Leitungsunterbrechung nach, postulierten jedoch die Reversibilität dieser Effekte [134] und begründeten so die länger-dauernde Energieapplikation zur Erreichung einer Nekrose.

Wegen der begrenzten Gewebsschädigung konnte bei einigen Patienten jedoch im Gegensatz zur Gleichstromablation von rechtsatrial nicht in jedem Fall ein drittgradiger AV-Block erreicht werden. Hoffmann et al. berichten in einer Fallbeschreibung über die AV-Überleitungsablation von links bei einer 32-jährigen Patientin mit therapierefraktärem Vorhofflimmern und schneller Überleitung [46].



Nach retrograder transaortaler Katheterisierung erfolgte Energieapplikation von linksventrikulär im Bereich des apikalen Septums. Hierdurch ließ sich bei der Patientin ein drittgradiger AV-Block erreichen, nachdem von rechtsatrial lediglich ein Rechtsschenkelblock induziert werden konnte [46]. Bestätigt wurde diese Beobachtung von Kalbfleisch et al., dessen Arbeitsgruppe bei Patienten mit erfolgloser rechtsatrialer Ablation einen arteriellen Zugang wählte und nach Radiofrequenzstrom-Ablation hierdurch in allen Fällen einer Unterbrechung der Überleitung erreichen konnte [38,56].

#### **4.2.4. Komplikationen bei Hochfrequenzstromablation**

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 117 Patienten mit Radiofrequenzstrom AV-Knoten-abladiert, wobei in 104 Fällen als therapeutisches Ziel primär ein drittgradiger AV-Block erreicht werden konnte, bei 12 Patienten waren zwei, lediglich bei einem Patienten drei Prozeduren erforderlich. 78 Patienten wurden transvenös abladiert, wogegen bei 39 Patienten ein arterieller Zugang zur vollständigen Überleitungsunterbrechung notwendig war. Eine Perforation wurde ebenso wie eine Blutungskomplikation nicht gesehen, Komplikationen traten lediglich in Verbindung mit der venösen bzw. arteriellen Punktion in Form von Aneurysma spurium bzw. einer arteriovenösen Fistel auf. Damit hat sich in den oben erwähnten Veröffentlichungen als auch im Rahmen unserer Ergebnisse gezeigt, daß die Radiofrequenzstromapplikation zur Durchtrennung der AV-Knoten- Überleitung als sichere Methode zur Erlangung des gewünschten drittgradigen AV-Blocks gelten kann.

Trotz der deutlich größeren Sicherheit und Steuerbarkeit der Hochfrequenzapplikationen konnten Geelen et al. in einem Kollektiv von 256 Patienten das Auftreten von Kammerflimmern interventionsbezogen zu einer Hochfrequenzablation innerhalb von 24 Stunden nachweisen [37], wobei jedoch alle 4 Patienten mit dieser Komplikation eine strukturelle Herzerkrankung aufwiesen.

Im Rahmen der Nachbeobachtung verstarben zwei unserer Patienten nach Hochfrequenzstromablation möglicherweise an einem plötzlichen Herztod. Bei einem dieser Patienten war bereits schon vorher bei Zustand nach kardiopulmonaler

Reanimation ohne Ischämie auf dem Boden einer ventrikulären Tachykardie ein ICD-System implantiert worden, zusätzlich bestand eine ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie und tachykardes Vorhofflimmern. Der zweite Patient hatte keine solche Grunderkrankung, es bestand echocardiographisch lediglich eine leichte septale Hypertrophie bei langjährigem arteriellen Hypertonus.

Die Arbeitsgruppe von Saxon et al. konnte außerdem den Einfluß der myokardialen Struktur im Hinblick auf die Ablationsenergie nachweisen: bei Radiofrequenzstrom-Ablation im Gebiet von Narben bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit kam es zu deutlich höherer Temperaturentwicklung als bei Applikation über intaktem Myokard [114]. Temperaturen bis zu 100°C wurden dabei registriert, was bei dem kardial sehr inhomogenem Patientengut zu berücksichtigen ist.

#### **4.3. Schrittmachertherapie**

Die Behandlung bradykarder Herzrhythmusstörungen hat mit der Weiterentwicklung der verfügbaren implantierbaren Herzschrittmacher dahingehend eine Wandlung erfahren, als daß mittlerweile die Indikation für eine solche Behandlung deutlich weiter gestellt wird und nicht nur Bradykardien mit Schrittmachern therapiert werden [76]. In einer Arbeit von Alt et al. von 1985 wurde die Langzeitprognose nach Schrittmacherimplantation bei unterschiedlichen Indikationen untersucht [4]. Die Gruppe mit der Indikation "Vorhofflimmern" hatte post operationem die geringste Lebenserwartung, was sicherlich an den häufig zugrundeliegenden organischen Herzkrankheiten liegt. Eine im Vergleich zum Normalkollektiv annähernd nicht signifikant differierende Lebenserwartung ergab sich für Patienten mit dem Syndrom des kranken Sinusknotens [4]. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der Veröffentlichung von Rettig [109] für die Langzeitprognose von Schrittmacherpatienten, welche generell günstig, für Patienten mit drittgradigem AV-Block jedoch am besten erscheint. Wichtig in dieser Arbeit erscheint weiterhin der Punkt, daß durch die Weiterentwicklung von Aggregaten und Elektroden eine Reduktion der Rezidiveingriffe bei Störung der Systemfunktion erreicht werden konnte [109]. Im Ganzen ist wegen dieser Ergebnisse letztendlich

auch der Indikationswandel zur Implantation zu sehen, der die hier vorgestellte Therapieform erst möglich machte.

#### **4.3.1. Bedeutung der chronotropen Kompetenz - Frequenzadaptation**

Entscheidend für den Erfolg und die Akzeptanz der Therapie ist jedoch die für den jeweiligen Patienten individuelle Schrittmacherauswahl. Da die Patienten nach der Ablation chronotrop inkompetent sind ist eine postinterventionelle Einkammerstimulation bei chronischem Vorhofflimmern zwar symptomatisch durchaus effektiv, die Patienten sind jedoch nicht mehr ausreichend körperlich belastbar. Nach Unterbrechung der elektrischen Überleitung fehlt der Regulationsmechanismus der Frequenzsteigerung zur Erhöhung des Herzminutenvolumens. So ergeben sich bei Patienten nach AV-Knoten-Ablation und chronischem Vorhofflimmern unter VVI-Stimulation bei Belastung Beschwerden entsprechend eines inadäquaten Herzminutenvolumen: in erster Linie werden Atemnot, geringere Belastbarkeit und frühzeitigere Erschöpfung angegeben [136]. Bei Implantation von frequenzadaptiven Systemen findet sich eine deutlich bessere Belastbarkeit, wobei hier auch zwischen den verschiedenen Optionen der Adaptation unterschieden werden muß [136]. Korrelierend hierzu müssen auch die oben erwähnten Ergebnisse der Katecholaminkonzentrationen bei VVI - versus VVI-R Stimulation gesehen werden. Ende der 60er Jahre wurden mehrere Studien zur Hämodynamik unter VVI-Stimulation bei Patienten mit drittgradigem AV-Block durchgeführt, wobei damals frequenzadaptive Systeme noch nicht zu Verfügung standen. Durch die Anhebung der hierbei niedrigen Herzfrequenz auf eine festfrequente Stimulation von in der Regel 70 Schlägen/min. kam es bei den Patienten zu einer sprunghaften Zunahme des Herzzeitvolumens [1,94]. Nach einer mittleren Nachbeobachtungsperiode von 4 Monaten (Nager et al.) [94] bzw. 8 Monaten (Adolph et al.) [1] war das Minutenvolumen jedoch nahezu auf den Wert *vor* Implantation abgesunken. Diese paradox anmutende Entwicklung ist hämodynamisch am ehesten unter der Vorstellung einer adaptiv deutlich gesteigerten Vordehnung im Rahmen der Bradykardie zu erklären, welche unter "normofrequenter" Stimulation wieder abnimmt; durch diese Reduktion der Vorlast jedoch kommt es erneut zur *Abnahme* des Herzminutenvolumens [127]. Genau hier

liegt jedoch auch bei auf Dauer gleichbleibendem Minutenvolumen der Benefit für den Patienten mit festfrequenter Stimulation: über die Frequenzanhebung aus der Bradykardie können die intrakavitären Arbeitsdrucke bei Senkung der Vordehnung niedriger gehalten werden [127]. Zu beachten ist jedoch hierbei ebenso die myokardiale Funktion. Das Herzminutenvolumen als Produkt aus Frequenz und Schlagvolumen wird primär über Steigerung bzw. Abnahme der Herzfrequenz reguliert. Die belastungsabhängige Frequenzsteigerung ist in der Lage, das Minutenvolumen um ca. 300% zu steigern, während - z.B. im Rahmen eines AV-Blocks III° - das Schlagvolumen über die Zunahme der Vordehnung nur eine ca. 50%ige Steigerung des Minutenvolumens erreichen kann [6,127]. Hier findet sich jedoch ein entscheidender Unterschied zwischen Patienten ohne und solchen mit myokardialer Insuffizienz: führt bei Herzgesunden eine Frequenzsteigerung auch im Bereich von 100 Schlägen/min. oder mehr noch zu einer leichten Steigerung des Minutenvolumens, so ist bei herzinsuffizienten Patienten zwar zu Beginn der Belastung die Steigerung des Herzminutenvolumens "strenger" frequenzabhängig, es kommt jedoch schon bei Frequenzen von 100/min zur Abnahme des Schlagvolumens [122]. Die Regulation über das Schlagvolumen ist beim insuffizienten Herzen jedoch deutlich eingeschränkt oder fehlt völlig [122] aufgrund der schon in Ruhe bestehenden erhöhten Vorlast. Korrespondierende Ergebnisse hierzu wurden auch tierexperimentell von Baller nachgewiesen [7]; während Tiere mit normaler Herzfunktion eine Steigerung des Minutenvolumens bis zu einer ventrikulären Frequenz von 150 Schlägen/min. zeigten, fand sich bei myokardial insuffizienten Tieren schon bei einer Frequenz von 100/min. eine Abnahme des Herzminutenvolumens. Gerade in dem überwiegenden Teil des kardiologischen Patientengutes finden sich jedoch Patienten mit Compliancestörungen des linken Ventrikels, so daß eine adäquate Frequenzantwort bei zusätzlich nur geringem oder nicht variablem Schlagvolumen eine ausgeprägte Bedeutung für die Belastungsfähigkeit der Patienten hat.

### **4.3.2. AV-Synchronizität und Vorhofbeitrag - Schrittmachertherapie bei paroxysmalem Vorhofflimmern**

In zahlreichen Studien seit Mitte der 60er Jahre konnte die Bedeutung der Vorhofkontraktion für das Minutenvolumen nachgewiesen werden [15,121]. Die - bedingt durch die Kontraktion der Vorhöfe - Erhöhung der Vorlast kommt myokardial

vorgeschädigten Patienten im Vergleich zu herzgesunden Patienten vermehrt zugute [88], da hierdurch das Herzminutenvolumen entsprechend der Frank-Starling-Kurve prozentual deutlicher gesteigert werden kann [40]. Vor allem bei leichter Belastung und in Ruhe ergibt sich so eine wirksame Steigerung durch den Vorhofbeitrag bei erhaltener AV-Synchronizität [28]. In dem Patientengut mit therapierefraktärem Vorhofflimmern kommt die Indikation der Zweikammerstimulation nur bei paroxysmalem Vorhofflimmern in Betracht. Innerhalb dieser Gruppe von Patienten darf der Vorteil der AV-sequentiellen Stimulation jedoch nicht unterschätzt werden. In Einklang mit den o.a. Ergebnissen [88] profitierten vor allem Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz auch in unserer Untersuchung von der Zweikammerstimulation. Der beim Herzgesunden ca. 15-20 %ige Vorhofbeitrag am Herzminutenvolumen in Ruhe ist bei mittel bis schwer reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion höher einzuschätzen.

Daher scheint für Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion die Aufrechterhaltung einer AV-sequentiellen Stimulation entscheidend, was nur mit der Kombination aus AV-Knoten-Ablation mit Implantation eines Zweikammeraggregates und weiterführender antiarrhythmischer Medikation zu erreichen ist. Im Rahmen unserer Untersuchung konnten 85 % der derart versorgten Patienten im DDD-R-Modus verbleiben [103 b]. Dies gelang trotz dokumentierter atrialer Tachykardien mit Hilfe des „mode-switches“ in einer Nachbeobachtungsperiode von im Mittel 15,6 Monaten.

Zusätzlich kommt es durch diese Stimulationsform zu einer -im Vergleich zur VVI-Stimulation- anhaltenden Steigerung des Herzminutenvolumens [58]. Die Arbeitsgruppe von Karlöf et al. [59] konnte eine signifikante Senkung des pulmonalkapillären Verschlußdruckes um 35% unter VAT-Stimulation, also Vorhofwahrnehmung und Kammerstimulation, nachweisen.

Am Rande sei innerhalb der Gruppe der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern darauf hingewiesen, daß nach Ablation, aber während Sinusrhythmus, sich über eine ventrikulo-atriale Leitung ein sogenanntes Schrittmachersyndrom etablieren kann [96]. Im Rahmen dieses Syndroms kann es bei den Patienten unter VVI-Stimulation bis zu Synkopen kommen [2], was sicherlich auch ein Grund sein sollte, die Indikation zur Implantation von Zweikammersystemen großzügig zu stellen.

### 4.3.3. Möglichkeiten der Frequenzadaptation

Ende der siebziger sowie bis Mitte der achtziger Jahre wurden verschiedene Systeme zur Messung der körpereigenen Aktivität entwickelt, von denen nur ein Teil zur breiten klinischen Anwendung kamen [127]. Dies mag zum Teil an der technischen Realisierbarkeit der Systeme, zum anderen an den Kosten für die Aggregate liegen. In der praktischen Anwendung etabliert sind Systeme folgender Art: Kopplung der Stimulationsfrequenz an das Atemminutenvolumen [32], über Registrierung der QT-Zeit [110] sowie Steigerung der Herzfrequenz in Abhängigkeit von körperlicher Betätigung mit Hilfe eines piezoelektronischen Elementes [51]. Meßgrößen wie Sauerstoffsättigung, PH-Wert, rechtsatrialer Druck oder Bluttemperatur zeigen gute Resultate der Frequenzadaptation, fanden jedoch noch keine breite klinische Anwendung [127]. Unterschiedliches Verhalten zeigen die verschiedenen Aggregate auch bei der Häufigkeit der frequenzadaptiven Stimulation über 24 Stunden, was von der Arbeitsgruppe um Sulke untersucht wurde [131]. So zeigten QT-Schrittmacher im Vergleich zu minutenvolumen- und aktivitätsgesteuerten Systemen geringere Stimulationshäufigkeit für einen Frequenzbereich über 100 Schlägen pro Minute; außerdem konnte in dieser Studie gezeigt werden, daß schrittmacherpflichtige Patienten signifikant häufiger von der Frequenzadaptation profitieren [131].

#### 4.3.3.1. QT-Schrittmacher

Grundlage der QT-gesteuerten Systeme ist die Tatsache, daß sich die im Oberflächen-EKG meßbaren QT-Intervalle unter Belastung *und* unter Frequenzsteigerung verkürzen, womit ein Aktivitätsparameter gefunden ist [27,87]. Damit ist die QT-Zeit frequenz- als auch belastungsabhängig. Diese Belastungsabhängigkeit des QT-Intervalls ist abhängig vom Blutkatecholaminspiegel, so daß neben körperlicher Betätigung auch Streß oder psychische Alternationen zu einer Änderung der QT-Zeit und damit zu einer Frequenzänderung führen können [87]. Diese Stimulationsantwort wird von vielen Patienten als angenehm empfunden [87], birgt jedoch auch ein Problem innerhalb der Anwendung der Systeme: Patienten, die eher adrenerg überstimuliert sind und

bei denen durch eine noch verstärkte Katecholaminfreisetzung keine signifikante Verkürzung der QT-Zeit mehr zu erwarten ist werden nur eine unzureichende Frequenzantwort erhalten können [30]. In diese Gruppe gehören aber gerade Patienten mit Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathien, so daß die Indikation zur Implantation deutlich eingeschränkt erscheint. Ein weiterer, für unser Patientenkollektiv äußerst entscheidender externer Störfaktor ist der Einfluß von antiarrhythmisch-wirksamen Substanzen auf das QT-Intervall und damit die Frequenzadaptation. So sind für Betablocker, Propafenon, Amiodarone sowie Sotalol Wirkungen auf die QT-Zeit und das Stimulationsverhalten untersucht worden [12]. Wie oben schon angeführt stellen diese beiden Einschränkungen jedoch entscheidende Nachteile für unser Patientenkollektiv dar, indem sich ein Teil von Patienten mit Herzinsuffizienz auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit oder einer arteriellen Hypertonie ebenso finden wie eine Untergruppe von Patienten, bei deren paroxysmaler Rhythmusstörung eine weiterführende antiarrhythmische Therapie unabdingbar erscheint. Nicht zuletzt aus diesen Gründen wurde in unserer Klinik kein solches Aggregat implantiert, und es findet sich innerhalb der eingeschlossenen Patienten lediglich ein - extern operierter - Patient mit einem QT-Schrittmacher. Andererseits bleibt zu bemerken, daß bei Patienten ohne diese "relativen Kontraindikationen" und regelhafter Programmierung der Frequenzanpassung, also des Algorithmus, der die Abhängigkeit zwischen QT-Intervall-Änderung sowie Stimulationsantwort berechnet, sehr gute klinische Ergebnisse erzielt werden [120].

### **4.3.3.2. Aktivitätsgesteuerte Systeme**

Im Gegensatz hierzu unterliegen die sogenannten aktivitätsgesteuerten Systeme, welche mit Hilfe eines piezoelektronischen Elementes körperliche Beschleunigungen registrieren, solchen äußeren Störeinflüssen nicht [34]. Diese piezoelektronischen Elemente, die aus einem Dipol bestehen, haben die Eigenschaft, aufgrund von einwirkender mechanischer Energie Spannungsänderungen hervorzurufen [124], welche je nach System auf verschiedene Art und Weise verrechnet werden [132]. Ein weiterer Vorteil dieser Schrittmachersysteme ist die Tatsache, das physiologische Totzeiten faktisch ausgeschaltet werden können. Wird zur

Frequenzadaptation ein biologischer Parameter herangezogen, so ist mit einer Verzögerung des Anstieges des zu registrierenden Signals nach Belastungsbeginn, begründet in den physiologischen Regelkreisen, zu rechnen [44]. Hierzu addiert sich die vom Schrittmachertyp abhängige Totzeit, welche zur Verrechnung der registrierten Signale notwendig ist [124]. Die erstgenannte findet sich bei den aktivitätsgesteuerten Systemen nicht. Ein weiterer Vorteil dieser Systeme liegt im fehlenden Stromverbrauch des Detektionssensors, so daß die Schrittmacher batteriesparend sind [33,124]. Nachteilig kann sich die fehlende Frequenzsteigerung unter atypischen Belastungen - z.B. Fahrradergometrie - ebenso bemerkbar machen wie eine nichtadäquate Frequenzsteigerung durch äußere Störeinflüsse in Form von Vibrationen *ohne* Belastung, wie z.B. Schlagbohren oder Benutzung von öffentlichen Verkehrsmitteln [24,107]. Ein aus dem vorgesagten resultierender grundsätzlicher Faktor limitiert den Einsatz der Aggregate: regelhaft kommt es bei aktivitätsgesteuerten Systemen zu einem - je nach Programmierung - zu schnellen oder zu langsamen Frequenzabfall am Belastungsende [124], da die Führungsgröße "Aktivität" keiner biologisch-metabolischen Rückkopplung unterliegt. Trotzdem kann über eine entsprechende Programmierung ein nahezu physiologischer Frequenzverlauf erreicht werden [53]. In Bezug auf die am Belastungsende existente "Sauerstoffschuld" in Form von noch erhöhtem Bedarf an O<sub>2</sub> wird das Regelsystem damit dieser Phase der Belastung nicht gerecht [33]. Im Rahmen der Indikationsstellung in unserem Hause wählten wir aktivitätsgesteuerte Systeme in erster Linie für ältere Patienten, bei welchen einerseits aufgrund von altersentsprechenden Veränderungen die Atemmechanik geringere thorakale Impedanzänderungen zuläßt. Andererseits ist in dieser Untergruppe mit geringerer Häufigkeit an maximaler Auslastung zu rechnen, so daß die am Belastungsende je nach Programmierung inadäquate Frequenzantwort weniger ins Gewicht fällt. Zur Implantation in unserem Hause kamen in erster Linie Systeme von Intermedics inc.<sup>®</sup> und pacesetter-Schrittmacher<sup>®</sup> von Siemens<sup>®</sup> sowie Aggregate von Medtronic inc.<sup>®</sup> [132].

#### 4.3.3.3. Atemabhängig-regulierte Schrittmacher



Die nach Atemminutenvolumen geführten Schrittmacher sind direkt von dieser "metabolischen", mit der Belastung korrelierenden Größe abhängig. Grundlage der Berechnung des Atemminutenvolumens ist die thorakale Impedanzänderung in einer definierten Zeiteinheit, welche zwischen distaler und proximaler atrialer Ringelektrode respektive proximaler Ringelektrode und Schrittmachergehäuse bestimmt wird [103,125]. Hierbei können nur Näherungswerte für das Atemminutenvolumen bestimmt werden, die Aggregate zeigen aber bezüglich ihrer unmittelbaren Kopplung an das Herz-Kreislauf-System eine gute Steuerbarkeit von Frequenzanstieg und -abfall [125]. Diese Tatsache ist aber um so bedeutender, da sich die Registrierung von Atemfrequenz oder Atemzugvolumen *allein* bezüglich von etwaigen, nichtphysiologischen Störgrößen deutlich ungünstiger verhält [141]: während die Atemfrequenz z.B. durch Hyperventilation oder Tachypnoe "falsch-positiv" eine Belastungssituation simuliert, fände sich z.B. eine Alternation des Atemzugvolumens bei restriktiven oder obstruktiven Atemwegserkrankungen [125]. Ein grundsätzlich technisches Problem dieser Steuerung liegt in der Höhe des Nutzsignales: im Verhältnis zur Sondenimpedanz liegt die *Impedanzänderung* aufgrund der Atemexkursionen im Bereich von lediglich 5%, was eine systemimmanente Störanfälligkeit mit sich bringt [68]. Im Vergleich zu den Aggregaten mit Akzelerometern ergeben sich außerdem signifikante Totzeiten jeweils zu einer Änderung der Belastung, welche zwar zu Ende einer Belastung wünschenswert, zu Beginn der Belastung jedoch zu einem zu langsamen Frequenzanstieg führen können [125]. Trotz dieser Einschränkungen scheint die näherungsweise Bestimmung des Atemminutenvolumens mittels thorakaler Impedanzmessung gerade für Patienten, welche sich maximal belasten wollen, die günstigste Methode zur Frequenzadaptation zu sein [3,36]. Im Rahmen unserer Untersuchungen kamen in erster Linie zwei atemminutenvolumen-gesteuerte Aggregate zur Implantation, nämlich Geräte von Teletronics(inc.)<sup>®</sup> sowie Schrittmacher von Ela Medical<sup>®</sup> [36,103].

#### 4.3.3.4. Sonstige Systeme

Wie oben erwähnt gibt es noch einige andere Möglichkeiten der Frequenzadaptation, die im folgenden kurz dargestellt werden sollen, jedoch klinisch im Vergleich zu den obengenannten noch nicht ausreichend etabliert sind. Eine technisch aufwendige, jedoch mögliche Messung der körperlichen Belastung ist über rechtsatriale oder rechtsventrikuläre Druckaufnehmer im Bereich der Elektroden realisiert worden [18,126]. Über die gemessene Größe kann außerdem die Druckänderung über die Zeit  $dp/dt$  als Parameter der Belastung herangezogen werden [126]. Die Druckmessung erfolgt über piezoresistive Druckaufnehmer, innerhalb derer ein von außen wirkender Druck eine Membran auslenkt, auf welcher Widerstände angeordnet sind [128]. Diese Widerstandsänderung ist somit Ausdruck eines dynamischen, aber auch statischen Druckverhaltens, benötigt aber als Messverfahren relativ viel Strom. Limitierend kommt für den rechtsatrialen Druck hinzu, daß bei einer belastungsinduzierten Varianz des Druckes um wenige mm Hg das nutzbare Signal sehr klein ist [128]. Damit ergeben sich alleine durch Druckschwankungen bei thorakalen Atembewegung signifikante Signaländerungen. Diese Problematik ergibt sich nicht bei Messung des rechtsventrikulären Druckes, welche lediglich bei Rechtsherzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie eingeschränkt erscheint. Wie bereits oben erwähnt besteht jedoch hier das Problem des hohen Stromverbrauches im Rahmen der Druckmessung [128].

Eine weitere Möglichkeit ist die Messung der Sauerstoffsättigung des Blutes, was mit Hilfe der Oxymetrie geschieht. Hierzu sind Lichtleiter- oder Halbleitersonden erforderlich, welche als Überträger zwischen Meßort und Schrittmacher fungieren [129]. Störeinflüsse ergeben sich hier bei einer Anämie genauso wie bei rauchenden Patienten oder Patienten mit metabolischer Azidose [129]. Ein Vorteil dieses Systems scheint sein zusätzlicher prognostischer und diagnostischer Stellenwert zu sein, der sich aus der Wertigkeit von gemischtvenösen Sauerstoffsättigung in Bezug auf intensivmedizinisches Monitoring sowie das Herz-Minuten-Volumen ergibt (Fick'sches Prinzip) [129].

Über Impedanzmessungen sind Bestimmungen des Schlagvolumens zur Frequenzadaptation erprobt worden [9]. Ein Nachteil der Methode ist jedoch die Lageabhängigkeit des Schlagvolumens sowie die Variabilität bei herzkranken Patienten unter Erhöhung von Vor- und / oder Nachlast [130]. Außerdem ergibt sich

eine belastungsunabhängige Varianz der Schlagvolumina in Abhängigkeit der Atemexkursionen, welche die Wertigkeit des Nutzsignales mindert [130].

Die Frequenzadaptation gelingt ebenso effizient mit Hilfe der Messung der Bluttemperatur, welche bei Belastung durch die freigesetzte Energie steigt. Diese sozusagen als "Nebenprodukt" anfallende Wärme wird über das Blut abtransportiert, wodurch sich ein Zusammenhang zwischen Temperatur und Belastung ergibt. Registriert wird die zentralvenöse Bluttemperatur über einen in die Stimulationselektrode integrierten Thermistor [63]; diese Methode arbeitet über eine Widerstandsänderung und ist damit niedrig im zusätzlichen Stromverbrauch. Für den Rechenalgorithmus der Schrittmacher entscheidend ist die Tatsache, daß zu Beginn der Belastung zunächst kurzfristig ein Temperaturabfall eintritt ("dip",[63]). Die physiologische Grundlage dieser Reaktion ist die vermehrte sympathotone Stimulation unter Belastung [63]. Hiervon abhängig sind auch die systemimmanenten Totzeiten, die mit der Höhe der Belastung bei Beginn variieren. Ein weiteres Problem dieser Aggregate liegt in der Wärmeregulation bei herzinsuffizienten Patienten: nach o.a. "dip" kommt es im Gegensatz zum Herzgesunden bei diesen Patienten nicht zu einem Anstieg der Bluttemperatur bei vorhergehendem tieferem und flacherem „dip“, was von Shellock et al. [119] genauer untersucht wurde. Erklärt wird dieses Phänomen durch ein deutliches Temperaturgefälle zwischen Haut- und zentralvenöser Temperatur bei geringerer Hautdurchblutung unter katecholaminerger Stimulation.

Während unter den weniger gebräuchlichen Systemen solche mit Temperaturregulation und Druckmessung schon implantiert werden, befinden sich Systeme mit Messung der Sauerstoffsättigung und Schlagvolumen noch in der klinischen Prüfung. Als Aggregate mit schneller Reaktion auf eine Belastung gelten solche mit Steuerung nach Aktivität, O<sub>2</sub>-Sättigung, Druckwerten und Schlagvolumen; hier liegt die Ansprechzeit unter 10 Sekunden [123]. Innerhalb eines Intervalls von 10 - 30 Sekunden und damit mittelschnell reagieren Schrittmacher mit AMV-Steuerung. Eine eher langsame Adaptation von mehr als 30 Sekunden zeigen schließlich Systeme mit QT-Zeit-Steuerung [123]. Alleine hieraus ist ersichtlich, daß die für den jeweiligen Patienten zu treffende Wahl des Schrittmachers von entscheidender Bedeutung für den therapeutischen Erfolg der AV-Knoten-Ablation ist.

#### 4.3.4. Automatischer Mode-Switch - Tachykardieerkennung

Wie schon weiter oben angeführt liegt der Vorhofbeitrag bei ca. 15-20% der kardialen Pumpleistung in einem Kollektiv herzgesunder Patienten, welcher bei myokardial insuffizienten Patienten entsprechend höher einzuschätzen ist [50]. Aus diesem Grund scheint es für die Patienten mit medikamentös therapierefraktärem, jedoch *paroxysmalem* Vorhofflimmern eine interessante Überlegung, Zweikammerschrittmacher zu implantieren. Diese Überlegung wird um so interessanter, wenn man an die Kumulation unterschiedlichst herzkranker Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion denkt. Außerdem ergibt sich unter einer solchen Therapie, quasi mit Schrittmacher-"backup", die Möglichkeit zu aggressiveren antiarrhythmischen Therapien, um auf Vorhofebene die Häufigkeit des Flimmerns zu minimieren. Durch den Schutz vom Schrittmacheraggregat lassen sich die häufig auftretenden Bradykardien unter medikamentöser Therapie verhindern. Bei Zweikammerschrittmachern üblicher Bauart ergibt sich jedoch das Problem der Stimulationsform während der paroxysmalen Attacken von Vorhofflimmern: bei optimaler Empfindlichkeit und damit wahrgenommener atrialer Tachykardie ergibt sich bei DDD-Modus primär eine schnelle Überleitung auf den Ventrikel bis zum Erreichen der oberen Grenzfrequenz. Bei Erreichen dieser Grenzfrequenz kommt es zu sukzessiver Verlängerung des AV-Intervalls bis zum Ausfall einer ventrikulären Antwort, es wird also ein AV-Block II° mit Wenkebachperiodik nachgeahmt [34]. Modernere Aggregate führen die hohen ventrikulären Stimulationsfrequenzen während atrialer Tachykardie über einen sogenannten fall-back-Mechanismus [83] *unter* eine programmierte, obere Grenzfrequenz stufenweise zurück, um durch einen zu drastischen Frequenzabfall eine Leistungseinbuße für den Patienten zu vermeiden [34]. In beiden Fällen ist jedoch für die Patienten, welche häufig auch subjektiv ausgeprägt unter der Symptomatik ihrer absoluten Arrhythmie leiden hiermit keine optimale Beschwerdefreiheit zu erreichen.

Die Lösung dieses Problems ist erst in den letzten Jahren mit Hilfe des automatischen mode-switches möglich geworden. Bei Sinusrhythmus stimulieren solche Aggregate im DDD-, respektive DDD-R-Modus; tritt jedoch intermittierend

Vorhofflimmern auf, welches von der atrialen Elektrode registriert wird, so schaltet der Schrittmacher auf einen VDI-R-Modus um [100,106]. Die Folge hiervon ist erstens, daß eine atriale Tachykardie oder Vorhofflimmern nicht 1:1 auf den Ventrikel weitergegeben wird; zusätzlich werden die atrialen Herzrhythmusstörungen sowie die Häufigkeit des Umschaltens telemetrisch erfassbar [70]. Die Patienten bemerken keine Palpitationen oder Pausen, es kann sich die bekannte Symptomatik nicht etablieren. Zweitens kommt es bei aktivierter Frequenzadaptation zu keiner nennenswerter Minimierung der Leistung durch bedarfsangepasste Anhebung der ventrikulären Stimulationsfrequenz. Terminiert das Vorhofflimmern jedoch wieder, so kehrt das Aggregat in die DDD- bzw. DDD-R-Betriebsart zurück [100]. Damit ist für die Patienten während dieser Phasen AV-Synchronizität gewahrt, die Vorhofkontraktion wird hämodynamisch nicht "verschenkt". Für den Erfolg dieser Therapie entscheidend ist die Geschwindigkeit, mit der der Schrittmacher in die jeweils notwendige Betriebsart umschaltet, sowie die Genauigkeit des atrialen Signals im Hinblick auf die Sensitivität zur Erfassung von Vorhofflimmern. Das Aggregat darf unter Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen nicht von Zweikammer- in Einkammerstimulation umschalten, was auch am verwendeten Algorithmus liegt [70]. Diese Funktion ermöglicht es jedoch in Verbindung mit der schon oben erwähnten Möglichkeit der aggressiveren antiarrhythmischen Therapie unter Schrittmacherschutz, möglichst lange sinusrhythmische Phasen für die Patienten zu gewährleisten. Klinisch hat sich der Einsatz von Zweikammersystemen bei Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern bewährt. Der Erfolg dieser alternativen Strategie schlägt sich in der Stabilität der Programmierung nieder: der Großteil unserer mit diesen Schrittmachern versorgten Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern konnten über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum im DDD-Modus mit programmiertem Automatischem Mode-Switch (AMS) geführt werden. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten stellte sich das Aggregat über die Mode-Switch Funktion bei chronischem Vorhofflimmern auf einen DDI-R-Modus um.

#### **4.4. AV-Knoten-Ablation und Schrittmacherimplantation - klinische Nachbeobachtungsperiode**

Die Kombination zwischen modernen Ablationsverfahren und der heute verfügbaren Schrittmachertherapie inklusive der „mode-switch“-Systeme lassen eine erfolgversprechende Behandlung von medikamentös therapierefraktären supraventrikulären Tachykardien möglich werden. Von entscheidender Bedeutung ist aber die korrekte, individuelle Schrittmacherauswahl und individuelle Programmierung nach den jeweiligen Erfordernissen der Patienten, welche in klinischen Untersuchungen sowie im täglichen Leben ermittelt werden müssen.

Neben den kardiologisch erfassbaren Verbesserungen der klinischen Parameter kommt aber auch ein für die Patienten entscheidender Faktor hinzu, welcher eine höhere Lebensqualität bedeutet: in den meisten Fällen klagten die von anfallsweisem Herzrasen betroffenen über Angst, ihre vertraute Umgebung zu verlassen aus Sorge, nicht schnell genug Hilfe erlangen zu können. Gerade hier konnte jedoch im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung ein Effekt im Hinblick auf eine Reduktion dieser Beschwerden gezeigt werden. Die Verbesserung der Belastbarkeit und der Lebensqualität bewog 85 % der Betroffenen zu der Entscheidung, in ähnlicher Situation einen solchen Eingriff erneut vornehmen zu lassen.

Interessant erscheint die Tatsache, daß sich bei sieben Patienten eine Zunahme einer schon vorbestehenden Mitralinsuffizienz nach der Ablation zeigte. Vier dieser Patienten mußten sich im weiteren Verlauf einem operativem Klappenersatz unterziehen. Obwohl es über die Ursache solcher interventionsbedingter Insuffizienzen noch keine Untersuchungen gibt ist sicherlich von einer multifaktoriellen Genese auszugehen. Bei schon vorbestehender, geringgradiger Mitralinsuffizienz wird sich bei einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion die Klappenundichtigkeit relativ verschlimmern und bei insgesamt besserer klinischer Belastbarkeit zur Atemnot führen können. Andererseits ist eine Zunahme der Mitralinsuffizienz hervorgerufen durch die asymmetrische Schrittmacherstimulation nicht auszuschließen, bis zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht sicher belegt. In diesem Zusammenhang fällt jedoch auf, daß diese Patienten nur in der Schwere der Einschränkung der Pumpleistung von den übrigen Patienten unterschieden.

Damit hat die Methode der AV-Knoten-Ablation mit frequenzadaptiver Schrittmacherimplantation als zwar symptomatische, jedoch probate Möglichkeit zur Behandlung von medikamentös-therapierefraktären, supraventrikulären Tachykardien einen hohen Stellenwert erlangt. Bereits 1992 veröffentlichten Trappe et al. [135] eine Studie über den Langzeitverlauf von 100, damals noch DC-abladierten Patienten, welche sich dieser Therapieform unterzogen hatten. Während der Maßnahme war es in 18% der Fälle zu Komplikationen wie Hypotension, Perikarderguß oder ventrikulären Arrhythmien gekommen, wobei diese Komplikationen durch Einführung der Hochfrequenzablation reduziert werden konnten. Innerhalb einer Nachbeobachtungsperiode von 44 Monaten zeigte lediglich einer von 13 verstorbenen Patienten eine arrhythmogene Todesursache [135]. Ventrikuläre Rhythmusstörungen fanden sich im Rahmen einer Langzeitnachbeobachtung einer französischen Gruppe [71]. Auch hierbei war die Technik der Gleichstrom-(DC)-Ablation angewandt worden. Bei insgesamt vier von 91 Patienten zeigten sich solche Rhythmusstörungen, in einem dieser vier Fälle mit letalem Ausgang [71]. Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen wurden hier jedoch auch Patienten mit einer reinen AV-Knoten-reentry-Tachykardie eingeschlossen. Die Arbeitsgruppe um Brignole untersuchte den Einfluß der AV-Knoten-Ablation auf Belastbarkeit, Symptomatik und Schwere der vorbestehenden Rhythmusstörungen. Dabei wurden zwei Gruppen gebildet, von denen eine nur mit Schrittmacherimplantation, die andere mit Ablation *und* Schrittmachertherapie versorgt wurde [14]. Wenngleich die *statistische* Auswertung von eingeschätzten NYHA-Klassifikationen zumindest fragwürdig erscheint, bleibt doch bemerkenswert, daß neben der Belastbarkeit der Patienten auch die Ausprägung der Symptome in Ruhe in der abladierten Gruppe signifikant besser waren als von den nicht-abladierten Patienten [14]. Ähnlich gute Ergebnisse konnten auch von Kay et al. nachgewiesen werden, wobei diese Arbeitsgruppe sich der Kombination aus postablativer Belastbarkeit einerseits sowie eines standardisierten Fragebogens andererseits bediente [61]. In guter Korrelation ließ sich zeigen, daß mit Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit der Punktwert auf einer "Quality-of-life"-Skala ebenso anstieg [61]. Im Gegensatz zu den oben zitierten Studien fand sich in einer Nachbeobachtung bei hochfrequenzabladierten Patienten über im Mittel 17 Monate *kein* Hinweis auf das Vorliegen vermehrter ventrikulärer Rhythmusstörungen [52]. Im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung waren sechs

Patienten verstorben, wobei sich in einem Fall klinisch ein Bild eines plötzlichen Herztodes fand [52]. Dieser Patient hatte weiterhin einen arteriellen Hypertonus. In Einklang mit unseren Ergebnissen unterlagen die *nach* der Therapie notwendigen Krankenhausaufenthalte in dieser Studie aufgrund der ursächlichen Rhythmusstörung in Dauer und Häufigkeit einer ausgeprägten Reduktion [52].

Zusammenfassend mit den hier wiedergegebenen Studien läßt sich abschließend folgendes festhalten: für eine in der Indikation umschriebene Gruppe von Patienten mit über einen längeren Zeitraum bestehendem, medikamentös-therapierefraktärem, tachykardem, paroxysmal oder chronischem Vorhofflimmern ist die Kombination aus Radiofrequenzstrom-Ablation des AV-Knotens und vorhergehender Implantation eines frequenzadaptiven Schrittmachers eine zwar symptomatische, jedoch effiziente Therapie. Die Indikation hat jedoch sehr streng zu erfolgen, da die Durchtrennung des spezifischen Erregungsleitungsgewebes postablativ nicht mehr reversibel ist und vorher geprüft werden muß, ob optional andere Therapiemöglichkeiten bestehen. Reentry-Tachykardien unter Einbeziehung des AV-Knotens als leitende Struktur bedürfen einer solchen Therapieform nicht mehr, da mit Ablation verborgen gelegener akzessorischer Leitungsbahnen bzw. Modifikation des AV-Knotens bei AV-nodaler reentry-Tachykardie Möglichkeiten zur Verfügung stehen, bei denen postinterventionell keine Schrittmacherpflichtigkeit besteht.

Für den Erfolg der Therapie entscheidend ist die richtige Schrittmacherauswahl. Aus dem o.a. ist zu ersehen, daß Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern klinisch sehr von dieser Therapie profitieren, da mit Hilfe der neuartigen Schrittmachersysteme mit automatischem mode-switch der Vorhofbeitrag in Phasen von Sinusrhythmus erhalten werden kann. Hier ist in Zukunft sicherlich noch eine Weiterentwicklung bezüglich der Tachykardiedetektion und der Sensitivität der Systeme zu erwarten. Bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern hat sich die Aggregatauswahl in erster Linie an der für den jeweiligen Patienten günstigen Frequenzadaptionsmechanismen zu orientieren. Je nach den alltäglichen Erfordernissen, Alter sowie dem weiteren Krankheitsspektrum der Patienten muß die Entscheidung unserer Ansicht nach zwischen aktivitätsgesteuerten oder atemminutenvolumen-gesteuerten Schrittmachern erfolgen. Diese von uns



präferierten Systeme der Frequenzadaptation ließen in nahezu allen Fällen eine gute Versorgung der Patienten zu.

Auch im Langzeit-Nachbeobachtungszeitraum zeigte sich für die angewandte Methode nur ein geringes Ausmaß an schwerwiegenden Komplikationen. Im Rahmen der von uns erhobenen Daten verstarben 10 von 85 Patienten. In zwei Fällen muß der Verdacht auf einen plötzlichen Herztod aufgrund von Augenzeugenschilderungen geäußert werden. Während einer dieser Patienten an einer gesicherten koronaren Herzkrankheit in Verbindung mit einer arteriellen Hypertonie litt, hatte der zweite die Verdachtsdiagnose einer koronaren Herzkrankheit ohne Infarktereignis oder invasive Diagnostik. Letztendlich wird sich bei nicht durchgeführter Obduktion die Todesursache nicht mehr eruieren lassen. Die übrigen verstorbenen Patienten müssen als multimorbide eingeschätzt werden, wobei die Todesursache einer dekompensierten Herzinsuffizienz ganz im Vordergrund stand. Interventionsbezogen fand sich bei allen 141 Patienten keine lebensbedrohliche Komplikation, so daß die Kombination aus AV-Knoten-Ablation und Schrittmacherimplantation als sicher gelten kann.

Neben der Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Patienten sowie der ausgeprägten Reduktion der klinischen Beschwerdesymptomatik darf abschließend nicht vergessen werden, wie Folgekosten der ursächlichen Rhythmusstörung reduziert werden können. Durch postablativ seltenere Krankenhausaufenthalte sowie kürzere Liegezeiten und in vielen Fällen zusätzlich Wiedereingliederung in das Berufsleben ergeben sich deutliche Einsparungen. Berechnungen von der Arbeitsgruppe um Jensen ergaben, daß nach im Mittel 2,6 Jahren die Kosten der Ablation und Schrittmachertherapie "amortisiert" sind [52]. Dies ergibt sich auch aus einer viel geringeren Notwendigkeit an der Verordnung von Antiarrhythmika, welche nur bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und Zweikammerstimulation Sinn machen. Trotz alledem sollte jedoch nicht aus den Augen verloren werden, daß es sich lediglich um eine *symptomatische* Therapieform handelt. Begleitend muß deswegen unbedingt weiterhin für jeden Patienten geprüft werden, ob eine Kontraindikation zur Marcumartherapie zur Prävention von embolischen Ereignissen besteht. Andernfalls ist diese begleitende Maßnahme unabdingbar.

## Diskussion

In näherer Zukunft ist sicherlich noch nicht mit einem nicht-operativem Verfahren zur definitiven Behandlung des Vorhofflimmerns zu rechnen, obwohl gerade bei der Ablationstherapie des Vorhofflatterns in den letzten Jahren Erfolge erzielt werden konnten. Solange muß wohl die Kombination aus AV-Knoten-Ablation mit einer entsprechenden Schrittmachertherapie als die Methode der Wahl bei medikamentös therapierefraktären atrialen Tachykardien gesehen werden.

## 5. Zusammenfassung

Vorhofflimmern - chronisch oder paroxysmal - stellt neben der ventrikulären Extrasystolie die häufigste Herzrhythmusstörung überhaupt dar. Trotz einer großen Auswahl potenter Antiarrhythmika findet sich jedoch immer noch ein Teil der Patienten, bei welchen eine solche Therapie klinisch unzureichend erscheint oder sich aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen verbietet. In erster Linie sind hier zu starke Bradykardisierung zum Beispiel bei latent vorliegendem Syndrom des kranken Sinusknotens ebenso zu nennen wie Hypotonie oder QT-Zeit-Verlängerung bei Therapie mit Klasse-I-oder-III-Antiarrhythmika. Antiarrhythmika mit betablockierenden Eigenschaften sind außerdem bei einer Vielzahl anderer internistischer Erkrankungen kontraindiziert oder nur unter engmaschiger Kontrolle zu verordnen.

Für diese Patientengruppe, in welche auch Patienten mit paroxysmalem, jedoch therapierefraktärem Vorhofflimmern gehören, ergibt sich durch die Kombination aus Unterbrechung der AV-Knoten-Überleitung und Schrittmacherimplantation eine effektive, jedoch symptomatische Therapieoption. Die anfangs mit Gleichstrom (DC) durchgeführten Ablationen werden seit Anfang der 90er Jahre mit Hilfe von Radiofrequenzstrom komplikationsloser und mit besserem Ergebnis durchgeführt. Gleichzeitig ergab sich bei der notwendigen Schrittmachertherapie in den letzten Jahren eine sich überschlagende Weiterentwicklung. Hier sind vor allem die verschiedenen Systeme der Frequenzadaptation zu nennen, welche nach Ablation bei jetzt fehlender chronotroper Kompetenz unabdingbar für das Wohlbefinden der Patienten ist. In den letzten Jahren kam der sogenannte automatische Mode-Switch (AMS) zur Erkennung atrialer Tachykardien hinzu. Diese Form der Zweikammerstimulation kommt vor allem herzinsuffizienten Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern zugute, welche auf den Vorhofbeitrag angewiesen sind.

Im Rahmen unserer Erhebungen fanden wir eine Akzeptanz der so behandelten Patienten von 85% für diese Therapieform. Schwere Komplikationen konnten in nur sehr wenigen Fällen beobachtet werden. Bei einer mittleren

#### Zusammenfassung

Nachbeobachtungsperiode von ca. 2 Jahren war kein Patient mit idiopathischem, sogenanntem lone atrial fibrillation, verstorben. In einer begleitenden Untersuchung konnten wir zusätzlich belegen, daß bei frequenzadaptiver Stimulation deutlich niedrigere Serumcatecholaminspiegel im Vergleich zu festfrequenter Stimulation meßbar sind. Dies kommt vor allem herzinsuffizienten Patienten jeder Genese zugute, welche in der Regel schon alleine wegen ihrer Grunderkrankung eher sympathicoton sind.

Die Kombination aus AV-Knoten-Ablation und Implantation eines frequenzadaptiven Schrittmachers ist somit eine sichere und komplikationsarme Therapie bei medikamentös-therapierefraktärem Vorhofflimmern mit guter Akzeptanz seitens der Patienten.

## 6.Literaturverzeichnis

1. Adolph RJ, Holmes JC, Fukusumi H (1968) Haemodynamic studies in patients with chronically implanted pacemakers. Am Heart J 76:829
2. Alicandri C, Fouad FM, Tarazi RC, Castl L, Morant V (1978) Three cases of hypotension and syncope with ventricular pacing: possible role of atrial reflexes. Am J Cardiol 42:137
3. Alt E, Heinz M, Hirgstetter C, Emslander P, Daum S, Blömer H (1987) Control of pacemaker rate by impedance-paced respiratory minute volume. Chest 92:247
4. Alt E, Völker R, Wirtzfeld A, Ulm K (1985) Survival and follow-up after pacemaker implantation: A comparison of patients with sick sinus syndrome, complete heart block and atrial fibrillation. PACE Vol.8, November- December 1985
5. Andresen D, Brüggemann T, Ehlers T (1994) Klinik und Prognose des Vorhofflimmerns. Z Kardiol 83 Suppl.5; 35-39
6. Antoni H (1987) Funktionen des Herzens. aus: Schmidt, Thews (Hrsg.) Physiologie des Menschen, 23. Auflage, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 461-504
7. Baller D, Hoeft A, Korb H, Wolpers HG, Zipfel J, Hellige G (1981) Basic physiological studies on cardiac pacing with special references to the optimal mode and rate after cardiac surgery. Thorac cardiovasc surgeon 29:168
8. Barbato G, Klein H, Schröder E, Trappe HJ, Kühn E, Siclari F (1988) Closed chest catheter ablation of av junction. Results in 70 patients with special emphasis on rate-adaptive pacemaker therapy. 8th international Congress "The new frontiers of arrhythmias", Marilleva, Italy, 1988
9. Bennett TD, Olson WH, Bornsin GH, Baudino MD (1985) Alternative modes of pacing. in: FP Gomez (ed) Cardiac pacing. Electrophysiology. Tachyarrhythmias. Editorial Grouz, Madrid, p577

10. Bharati S, Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Lev M (1985) Sudden death after Catheter-induced atrioventricular junctional ablation. *Chest* 88,6; 883-889
11. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, Kaufmann U, Grbic M, Sigwart U (1986) Flecainide versus Quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 58:496-498
12. Boute W, Gebhardt U, Begemann MJS (1989) Hintergrund und erste Erfahrungen mit dem ersten automatischen QT-Intervall-gesteuerten Schrittmacher. *Herzschrittmacher* 1:36-43
13. Breithardt G, Kottkamp H, Haverkamp W, Hindricks G, Fetsch TH, Borggrefe M (1994) Probleme der antiarrhythmischen Therapie bei Vorhofflimmern. *Z Kardiol* 83:Suppl.5;63-69
14. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Bottoni N, Bollini R, Lolli G, Oddone D, Gaggioli G (1994) Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and flutter on quality of life and cardiac performance. *Am J Cardiol* 74: 242-6
15. Brockman SK (1963) Dynamic function of atrial contraction in regulation of cardiac performance. *Am J Physiol* 204:597
16. Budde TH, Breithardt G, Borggrefe M, Podczeck A, Langwasser J (1987) Erste Erfahrungen mit der Hochfrequenzstromablation des AV-Leitungssystems beim Menschen. *Z Kardiol* 76:204-210
17. Chamberlain-Webber R, Petersen MEV, Ingram A, Briers L, Sutton R (1994) Reasons for reprogramming dual chamber pacemakers to VVI-mode. *PACE* Vol. 17, I, 1730-35
18. Cohen TJ (1984) A theoretical right atrial pressure feedback heart rate control system to restore physiological control to the rate-limited heart. *PACE* 7:671
19. Coplen S, Antman E, Berlin J, Hewitt P, Chalmers TH (1990) Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. *Circulation* 82:1106-1116

- 20.Coumel P, Leclercq JF (1983) Wirksamkeit von oral verabreichtem Propafenon bei supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien-Erfahrungsbericht über 47 Fälle.In:Schlepper M, Olsen B (Hrsg.)Kardiale Rhythmusstörungen.Springer-Verlag (Berlin-Heidelberg-New York),S.23-38
- 21.Coumel P (1990) Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation.Clin Cardiol 13:209-212
- 22.Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ (1991) The surgical treatment of atrial fibrillation. J Thorax Cardiovasc Surg 101:569
- 23.Elmquist R, Senning A (1959) An implantable pacemaker for the heart. Medical electronics 2nd international conference, Paris.
- 24.Erdelitsch-Reiser E, Langenfeld H, Millerhagen J, Kochsiek K (1992) New concept in activity-controlled pacemakers: clinical results with an accelerometer-based rate adaptive pacing system. PACE, Vol.15, 2245-49
- 25.Evans TG, Scheinman MM, Bardy G, Borggrefe M, Brugada P, Fisher J, Fontaine G (1991) Predictors of In-Hospital mortality after DC-catheter ablation of the atrioventricular junction. Circulation 84; 1924-37
- 26.Evans TG, Scheinman MM, Zipes DP, Benditt D, Breithardt G, Camm J, El-Sherif N, Fisher J (1988) The percutaneous cardiac mapping and ablation registry: Final summary of results. PACE Vol.11; 1621-1625
- 27.Fananpazir L, Bennett DH, Faragher EB (1983) Contribution of heart rate to QT-interval shortening during exercise. Eur Heart J 4:265-71
- 28.Fananpazir L, Srinivas V, Bennett DF (1983) Comparison of resting haemodynamic indices and exercise performance during atrial synchronized and asynchronous ventricular pacing. PACE 6:202-09
- 29.Feld M, Fisher J, Brodman R, Golier F (1987) Coronary sinus rupture complicating catheter ablation of the atrioventricular junction. J Electrophys Vol. 1; No.3, 257- 60
- 30.Frenking B, Koch TH, Isbruch FM, Heuer H, Gülker H (1989) Frequenzadaptive Stimulation mit dem neuen QT-Schrittmacher. Z Kardiologie 78: suppl.1, 44

- 31.Frey B, Siostrzonek P, Gottsauner M, Heinz G, Kreiner G, Binder T, Weber H, Schmidinger H, Gössinger H, Probsr P (1993) Hochfrequenz vs. Gleichstromablation des His'schen Bündels: Ein Vergleich. (abstr.) Z Kardiol Suppl, 59. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung, 15-17 April 1993; Mannheim
- 32.Funke, HD (1975) Ein Herzschrittmacher mit belastungsabhängiger Frequenzregulation. Biomed Technik 20:255
- 33.Furman S (1993) Rate-modulated pacing. aus: Furman S, Hayes DL, Homes DR (Hrsg.) A practice of cardiac pacing. Futura publishing company inc., New York
- 34.Furman S (1993) Comprehension of pacemaker timing cycles. aus: Furman, Hayes, Holmes (eds.) A Practice of Cardiac Pacing, Futura publishing company, inc.;135-95
- 35.Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughten A,Critelli G (1982) Catheter technique for close-chest ablation of the atrioventricular conduction system. N Engl J Med 306:194
- 36.Gebrauchsanweisung chorus rm 7034. ela medical S.A., 1993
- 37.Geelen P, Brugada P, Andries E (1993) Ventricular fibrillation after radiofrequency ablation of the his-bundle. (abstr.) NASPE 14thAnnual Scientific Session May 5-8,1993;San Diego
- 38.Gianfranchi L, Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Oddona D, Gaggioli G (1993) Right-sided and left-sided radiofrequency ablation of the His-bundle in patients with atrial fibrillation or flutter.(abstr.) 6th European Symposium on cardiac pacing, June 6-9,1993;Ostend,Belgium.
- 39.Gonzalez R, Scheinman M, Margaretten W, Rubenstein M (1981)Closed-chest electrode catheter technique for His bundle ablation in dogs.Am. J. Physiol. 241 :H283-H287
- 40.Grant C, Bunnell IL, Greene DG (1964) The reservoir function of the left atrium during ventricular systole. An angiocardiographic study of atrial stroke volume and work. Am J Med 37:36



- 41.Harrison L, Gallagher JJ, Kasell J, Anderson RH, Mikat E (1977) Cryosurgical ablation of the av- node his-bundle.Circulation Vol.55, No. 3;463 - 77
- 42.Harrison L, John PD, Gallagher JJ, Kasell J, Anderson RH, Mikat E, Hackel DB, Wallace AG (1977) Cryosurgical ablation of the av-node his-bundle.Circulation Vol 55,3;463-470
- 43.Haverkamp W, Wichter TH, Chen X, Hördt M, Willems S, Rotman B, Hindricks G, Kottkamp H, Borggrefe M, Breithardt G (1994) Proarrhythmische Effekte von Antiarrhythmika. Z.Kardiol. 83 :Suppl.5; 75-85
- 44.Heinze R, Stangl K (1990) Regeltechnische Aspekte. aus:Frequenzadaptive Herzschrittmacher. K.Stangl, H.Heuer, A.Wirtzfeld (Hrsg.) Steinkopff-Verlag, Darmstadt
- 45.Hering, HE (1903) Analyse des pulsus irregularis perpetuus.Prag Med Wochenschr 30;377-81
- 46.Hoffmann E, Gerth A, Remp T, Müller D, Steinbeck G (1992) Linksventrikuläre Katheterablation des AV-Überleitungssystems mit Radiofrequenzstrom. Z Kardiol 81:389-93
- 47.Hohenloser SH, Arendts W, Quart B (1992) Torsade de pointes during sotalol therapy.Eur Heart J.13 (Suppl):305
- 48.Hohenloser SH, van de Loo A, Klingenheben T (1994) Vorhofflimmern und autonomes Nervensystem. Z.Kardiol.83:Suppl.5;21-27
- 49.Huang SK,Bharati S,Graham AR,Lev M,Marcus F,Odell RC (1987) Closed chest catheterdesiccation of the atrioventricular junction using radiofrequency energy-a new method of catheter ablation. J.Am.Coll.Cardiol. 9:349-58
- 50.Hull RW, Snow F, Herre J, Ellenbogen KA (1990) The plasma catecholamine responses to ventricular pacing: implications for rate resonsive pacing. PACE Vol.13, Part I, 1408-15
- 51.Humen DP, Kostuk WJ, Klein GJ (1985) Activity-sensing,rate-responive pacing: improvement in myocardial performance with exercise. PACE 8:52

- 52.Jensen SM, Bergfeldt L, Rosenqvist M (1995) Long-term follow-up of patients treated by radiofrequency ablation of the atrioventricular junction. PACE 18 (Part I): 1609-14
- 53.Johnston SL, Bradding P, Watkins J (1991) A simultaneous, noninvasive comparison with sinus rhythm, of two activity sensing, rate adaptive pacemakers in an elderly population. PACE Vol. 14, Jan. 1991
- 54.Jordaens L, Palmer A, de Geeter F, van Wassenhove E, Clement DL (1986) Effect of DC-Shocks of 400 Joules on the AV-node. Acta Cardiol.Vol XLI, 4; 251-260
- 55.Juul-Möller S, Edvardson N, Rehnquist-Ahlberg N (1990) Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation.Circulation 82:1932-39
- 56.Kalbfleisch SJ, Hummel JD, Man C, Williamson B, Vorperian V, Langberg JJ, Morady F (1993) A prospective, randomized comparison of right vs. left-sided radiofrequency ablation of the atrioventricular junction. (abstr.) NASPE 14th Annual Scientific Session May 5-8,1993;San Diego
- 57.Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM (1982) Epidemiologic features of atrial fibrillation. The framingham study. N Engl J Med 306:1018-1022
- 58.Kappenberger L, Gloor HO, Babotai I, Steinbrunn W, Turina M (1982) Haemodynamic effects of atrial synchronization in acute and long-term ventricular pacing. PACE 5:639
- 59.Karlöf I (1975) Haemodynamic effects of atrial triggered vs. fixed rate pacing at rest and during exercise in complete heart block. Acta med scand 197:195
- 60.Kay GN, Bubien RS, Dailey SM, Epstein AE, Plumb VJ (1991) A prospective Evaluation of intracoronary ethanol ablation of the atrioventricular conduction system. J Am Coll Cardiol 1991;17:1634-40
- 61.Kay NG, Bubien RS, Epstein AE, Plumb VJ (1988) Effect of catheter ablation of the atrioventricular junction on quality of life and exercise tolerance in paroxysmal atrial fibrillation. Am J Cardiol 62: 741-4

- 62.Kienast J (1994) Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern: Antikoagulation und antithrombozytäre Therapie.Z.Kardiol.83:Suppl.5;49-58
- 63.Koch T, Heuer H (1990) Zentralvenöse Bluttemperatur. aus:Frequenzadaptive Herzschrittmacher. K.Stangl, H.Heuer, A.Wirtzfeld (Hrsg.) Steinkopff-Verlag, Darmstadt
- 64.Kuck KH (1994) Elektrische Kardioversion bei Vorhofflimmern.Z. Kardiol.83:Suppl.5;59-61
- 65.Kunze KP, Schlüter M, Costard A, Nienaber C, Kuck KH (1985) Right-atrial thrombus formation after transvenous catheter ablation of the atrioventricular node. J Am Coll Cardiol 6, 1428-30
- 66.Langberg JJ, Chin MC, Rosenqvist M, Cockrell J, Dullet N, van Hare G, Griffin JC, Scheinman MM (1989) Catheter ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy. Circulation 80; 1527-1535
- 67.Langberg JJ, Gallagher M, Strickberger A (1993) Temperature-guided radiofrequency ablation using very large distal electrodes. (abstr.) NASPE 14thAnnual Scientific Session May 5-8,1993;San Diego
- 68.Lau C, Leigh-Jones M, Kingwell S, Ward D, Camm J (1988) Comparative evaluation of two respiratory sensing rate-responsive pacemakers. PACE 11:487
- 69.Leitch JW, Klein G, Yee R, Guiraudon G (1991) Sinus-node atrioventricular-node isolation: long-term results with the "corridor" operation for atrial fibrillation. JACC Vol.17, No.4, 970 -5
- 70.Levine PA, Bornzin GA, Barlow J, Florio J, Sholder J, Tyler J, Mann B (1994) A new automode switch algorithm for supraventricular tachycardias. PACE Vol.17, Part II, 1895-99
- 71.Levy S, Bru P, Aliot E, Attuel P, Barnay C, Clementy J, Ebagosti A, Fauchier JP, Fontaine G, Leclercq JF (1988) Long-term follow-up of atrioventricular junctional transcatheter electrical ablation. PACE 11:1149-53

- 72.Lown B, Amarasingham R, Neumann J (1962) New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge.J Am Med Ass 182:548
- 73.Lüderitz B, (1986) Herzschrittmacher:Therapie und Diagnostik kardialer Rhythmusstörungen, Springer-Verlag
- 74.Lüderitz B (1994) Vorhofflimmern und Vorhofflattern:Pathophysiologie und Pathogenese Z.Kardiol.Band S3,Suppl.5
- 75.Lüderitz B (ed) (1993) Therapie der Herzrhythmusstörungen.Leitfaden für Klinik und Praxis.4. Auflage, Springer-Verlag.Berlin-Heidelberg-New York
- 76.Lüderitz B (1990) Schrittmachertherapie im Langzeitverlauf. Z Kardiol 79:46-53 (1990)
- 77.Manz M, Jung W, Tebbenjohanns J, Pfeifer D, Lüderitz B (1994) Nichtpharmakologische Therapie des Vorhofflimmerns.Z.Kardiol.83:Suppl.5;97-100
- 78.Manz M, Steinbeck G, Gerckens U, Lüderitz B (1985) Supraventrikuläre Tachycardie: Ergebnisse der His-Bündel-Ablation. Dtsch. med. Wschr. 110; 576-582
- 79.Manz M, Steinbeck G, Lüderitz B (1983) His-Bündel-Ablation: Eine neue Methode zur Behandlung bedrohlicher supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen. Internist 24: 95-98
- 80.Manz M, Steinbeck G, Lüderitz B (1980) Wolff-Parkinson-White-Syndrom: Zwei akzessorische, sogenannte verborgene Leitungsbahnen und funktionell "kleiner" AV-Knoten. Z Kardiol 69:599
- 81.Markowitz, T (1994) Die neuesten Mode Switching Konzepte. Technical Concept Paper medtronic inc., März 1994
- 82.Markowitz T (1994) Atriale Tachycardiedetektion bei Mode switching Schrittmachern. Technical Concept Paper, medtronic inc., März 1994

83. Mayumi H, Uchida T, Shinozaki K, Matsui K (1993) Use of dual chamber pacemaker with a novel fallback algorithm as an effective treatment for sick sinus syndrom associated with transient supraventricular tachyarrhythmia. PACE Vol.16, Part I, 992-1000
84. McLaran CJ, Gersh BJ, Sugrue DD, Hammill SC, Seward JB, Holmes Jr. DR (1985) Tachycardia induced myocardial dysfunction-a reversible phenomenon? Br Heart J 53:323-7
85. Meyer JG, Bellwinkel S (Hrsg.) (1990) Labormedizin, 4.überarbeitete Auflage. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln; S.183 ff.
86. Middlekauf HR, Stevenson WG, Saxon LA, Stevenson LW (1995) Amiodarone and torsade de pointes in patients with advanced heart failure. Am J Cardiol 76:499-502
87. Milne JR, Ward DE, Spurrel RAJ, Camm AJ (1982) The ventricular paced QT-interval: the effects of rate and exercise. PACE 5:352-8
88. Mitrovic V, Neuss H, Buss J, Thormann J, Schlepper M (1982) Hämodynamische Folgen beim Wegfall der Vorhofkontraktion. Z Kardiol 71:824
89. Moe GK (1962) On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. Arch. Intern. Pharmacodyn. 140:183-188
90. Molin F, Dubuc M, Hatala R, Kus T (1993) Bipolar transseptal radiofrequency ablation of AV node. Pace, Vol. 16, 297-301
91. Morady F, Calkins H, Langberg JJ, Armstrong WF, de Buitelir M, Kalbfleisch SJ (1993) A prospective randomized comparison of direct-current and radiofrequency ablation of the atrioventricular junction. J Am Coll Cardiol 21;102-9
92. Mughal K, Krum D, Hare J, Lessla C, Khan M, Akthar M, Avitali B (1993) Time course of lesion maturation as a function of radiofrequency power and time: correlation with changes in impedance.(abstr.) NASPE 14th Annual Scientific Session May 5-8,1993;San Diego

- 93.Müller D, Mattke S, Dorwarth U, Hoffmann E, Steinbeck G (1993) Kinetik des Nekrosewachstums bei Applikation von Radiofrequenzenergie auf isoliertes Schweinemyocard. (abstr.) Z Kardiol Suppl,59.Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung, 15-17 April 1993; Mannheim
- 94.Nager F, Bühlmann A, Schaub F (1966) Klinische und hämodynamische Befunde bei totalem AV-Block nach Implantation elektrischer Schrittmacher. Helv med acta 33:240
- 95.Nath S, Lynch C, Whayne J, Haines D (1993) Cellular electrophysiologic effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle: implications for catheter ablation. (abstr.) NASPE 14thAnnual Scientific Session May 5-8,1993;San Diego
- 96.Neuss H, Schaumann HJ, Stegura B (1976) Drug effects on AV-conduction. Aus: Lüderitz, B (Hrsg.) Cardiac pacing. Diagnostic and therapeutic tools. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S.132
- 96a.Neuzner J, Faude, I, Pitschner H-F, Schlepper M (1995) Häufigkeit interventionsbezogener Herzklappenläsionen nach Hochfrequenzablation linksseitiger akzessorischer atrioventrikulärer Leitungsbahnen. Z-Kardiol. 84; 12: 1002-08
- 97.Nicolosi AC, Weng Z, Detwiler PW, Marboe CC, Martin E, Spotnitz HM (1989) Transcatheter coronary artery injection of ethanol in swine (abstract). Circulation 89; 80 (Suppl.II) II-40
- 98.Nitsch J (1986) Entwicklungsstand künstlicher Schrittmacher aus:Herzschrittmacher:Therapie und Diagnostik kardialer Rhythmusstörungen. Lüderitz,B.(Hrsg.) Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York-Tokio
- 99.Nitsch J, Seiderer M, Büll U, Lüderitz B (1984) Evaluation of left ventricular performance by radionuclide ventriculography in patients with atrioventricular versus ventricular demand pacemakers. Am Heart J Vol. 5, I, 906-11
- 100.Ovsyshcher IE, Katz A, Bondy C (1994) Initial experience with a new algorithm for automatic mode switching from DDDR to DDIR mode. PACE Vol.17, Part II, 1908-12

- 101.Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD (1986) Tachycardia-induced Cardiomyopathie: a reversible form of left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 57:563-570
- 102.Perry JC, Kearney DL, Friedman RA, Moak JP, Garson A (1992) Late ventricular arrhythmia and sudden death following direct-current catheter ablation of the atrioventricular junction. Am J Cardiol 70; 765-768
- 103.Physician`s manual: teletronics meta DDDR, model 1254. Teletronics pacing systems inc., 1993
- 103a.Pitschner, HF Neuzner J (1996) Katheterablation bei supraventrikulären Tachykardien. Z-Kardiol. 85;Suppl 6, 45-60
- 103b.Plügge T, Neuzner J, Pitschner HF, Siemon G, Schlepper M (1996) Verlaufskontrolle der DDDR-Schrittmachertherapie bei therapierefraktären paroxysmalen atrialen Tachyarrhythmien: Die klinische Bedeutung eines automatischen Mode-Switch. 62.Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie vom 11. Bis 13. April 1996 in Mannheim.
- 104.Podrid PJ, Falk H (1992) Management of atrial fibrillation-an overview. In:Falk H, Podrid PJ (eds) Atrial fibrillation mechanisms and management.Raven press New York p.390
- 105.Pop T, Henkel B, Kasper W, Meinertz T, Rückel A, Treese N, Schuster CJ, Pfeiffer C, Meyer J(1984) Erfolgreiche transvenöse elektrische Ablation des AV-Überleitungssystems beim therapierefraktären Vorhofflattern. Z Kardiol 73:120-124
- 106.Provenier F, Jordaens L, Verstraeten T, Clement DL (1994) The „automatic mode switch“ function in successive generations of minute ventilation sensing dual chamber rate responsive pacemakers. PACE Vol.17, Part II, 1913-19
- 107.Rahn R, Zagelman M, Kreuzer J (1989) The influence of dental treatment on rate response pacemakers. PACE 12 (II): 1300

- 108.Ramm B, Hofmann G (1991) Biomathematik und medizinische Statistik.3. durchgesehene Auflage 1991, Enke-Verlag, Stuttgart
- 109.Rettig G, Schieffer H, Doenecke P, Flöthner R, Drews H, Bette L (1975) Langzeitprognose bei Schrittmacherpatienten. Herz/Kreisl. 7, Nr. 10, 497-504
- 110.Rickards AF, Donaldson RM, Thalen HJT (1983) The use of QT-interval to determine pacing-rate:early clinical experience. PACE II, 6:346
- 111.Ritter PH, Vai F, Bonnet JL, Pioger G, Ochetta E, Rognoni G, Aina F, Rossi P, Toselli T, Percoco GF, Pradella A, Antonioli G, Kutalek SP, Harper GR, Goy JJ, Vogt P, Kappenberger L (1991) Rate-adaptive atrio-ventricular delay improves cardio-pulmonary performance in patients implanted with a dual chamber pacemaker for complete heart block. EUR J CPE 1,31-38
- 112.Ruder MA, Mead RH, Gaudiani V, Buch WS, Smith NA, Winkle RA (1988) Transvenous catheter ablation of extranodal accessory pathways. J Am Coll Cardiol 11; 1245-53
- 113.Sanchis J, Chorro FJ, Lopez-Merino V, Such L, Cerda M, Valentin V (1990) Closed chest radiofrequenzy ablation of the sinoatrial node in dogs. PACE Vol.13; 745-55
- 114.Saxon L, Stevenson W, Middlekauf HR, Natterson P, Fonarow G, Child J (1993) Influence of myocardial tissue characteristics on radiofrequency heating to boiling in the human ventricle. (abstr.) NASPE 14thAnnual Scientific Session May 5-8,1993;San Diego
- 115.Scheinman M,Morady F,Hess D,Gonzalez R (1982) Transvenous catheter technique for induction of damage to the atrioventricular junction in man. Am.J.Cardiol.49:1013
- 116.Scherlag BJ, Lau SH, Helfant RH, Berkowitz WD, Damato AN (1969)Catheter technique for recording his-bundle activity in man.Circulation 39:13
- 117.Schlepper M (1986) Einflüsse des autonomen Nervensystems bei supraventrikulären Rhythmusstörungen.Z. Kardiol.75 Suppl.5; 35-40



- 118.Selzer A, Wray AW (1964) Quinidine syncope.Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias.Circulation 30: 17-26-31
- 119.Shellock FG, Rubin S, Ellrodt A, Muchlinsky A, Brown H, Swen H (1983) Unusual core temperature decreased in exercising heart-failure patientes. J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol 54 (2): 544
- 120.Sigmund M, Dulat E, Firnich G, Uebis R, Effert S (1987) Frequenzanpassung "QT-Zeit" gesteuerter Schrittmachersysteme bei verschiedenen alltäglichen Belastungen. Z Kardiol 76, suppl. I:14
- 121.Sonnenblick EH, Braunwald E, Williams JF, Glick G (1965) Effects of exercise on myocardial forcevelocity relations in intact unaestetized man: relative roles of changes in heart rate, sympathetic activity and ventricular dimensions. J Clinical Invest 44:2051
- 122.Sowton E (1964) Haemodynamic studies in patients with artificial pacemakers. Br heart J 26:737
- 123.Stangl K, Heinze R (1990) Parameterklassifikationen. aus:Frequenzadaptive Herzschrittmacher. K.Stangl, H.Heuer, A.Wirtzfeld (Hrsg.) Steinkopff-Verlag, Darmstadt
- 124.Stangl K, Heuer H (1990) Aktivität. aus: Frequenzadaptive Herzschrittmacher. K.Stangl, H.Heuer, A.Wirtzfeld (Hrsg.) Steinkopff-Verlag, Darmstadt
- 125.Stangl K, Laule M (1990) Atmung. aus:Frequenzadaptive Herzschrittmacher. K.Stangl, H.Heuer, A.Wirtzfeld (Hrsg.) Steinkopff-Verlag, Darmstadt
- 126.Stangl K, Munteanu J, Wirtzfeld A (1987) Right atrial pressure, right ventricular pressure and dP/dT: new parameters for regulating rate-response in pacemakers. PACE 10:1230
- 127.Stangl K, Wirtzfeld A (1990) Antibradycarde Stimulation: Prognose, Hämodynamik, Indikationen. aus: Stangl, Wirtzfeld : Frequenzadaptive Herzschrittmacher. Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 2-57

- 128.Stangl K, Wirtzfeld A (1990) Druckparameter, Kontraktionsindizes. aus:Frequenzadaptive Herzschrittmacher. K.Stangl, H.Heuer, A.Wirtzfeld (Hrsg.) Steinkopff-Verlag, Darmstadt
- 129.Stangl K, Wirtzfeld A (1990) Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung. aus:Frequenzadaptive Herzschrittmacher. K.Stangl, H.Heuer, A.Wirtzfeld (Hrsg.) Steinkopff-Verlag, Darmstadt
- 130.Stangl K, Wirtzfeld A (1990) Schlagvolumen. aus:Frequenzadaptive Herzschrittmacher. K.Stangl, H.Heuer, A.Wirtzfeld (Hrsg.) Steinkopff-Verlag, Darmstadt
- 131.Sulke N, Pipilis A, Bucknall C, Sowton E (1990) Quantitative analysis of contribution of rate response in three different ventricular rate responsive pacemakers during out of hospital activity. PACE, Vol.13, 37-44
- 132.Technisches Manual: Medtronic THERA DR Schrittmachermodelle 7960i - 7962i. Medtronic B.V., Holland, 1995
- 133.The Cardiac arrhythmia suppression trial investigators (1989) Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. New Engl.J.Med. 321: 45-412
- 133a.Thomas, L. (Hrsg). Labor und Diagnose. 3.Auflage, Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg 1988
- 134.Tracy C, Moore H, Solomon A, Barbey J, Fletcher R (1993) Effective temperatures at sites of atrial insertion accessory pathway ablation. (abstr.) NASPE 14thAnnual Scientific Session May 5-8,1993;San Diego
- 135.Trappe HJ, Huang J, Wenzlaff P, Schultz-Florey T, Lichtlen PR (1992) Langzeitverlauf von Patienten nach Unterbrechung der atrioventrikulären Überleitung durch Elektrodenkatheter und DC-Schock:Erfahrungen bei 100 Patienten. Z Kardiol 81:258-65

136. Trappe HJ, Klein H, Frank G, Lichtlein PR (1988) Rate-response pacing as compared to fixed rate vvi pacing in patients after ablation of the atrioventricular conduction system. *Eur heart J* 9; 642-648
137. Vaughan Williams, E.M. (1975) Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacol. Ther.* B 1:115-138
138. Vedel J, Frank R, Fontaine G, Fournial JF, Grosgeat Y (1978) Bloc auriculo-ventriculaire infrahisien définitif induit au cours d'une exploration endoventriculaire droite. *Arch mal coeur* 72 année no.1, pp 107-112
139. Wang D, Lulu J, Walsh E, Saul P (1993) Radiofrequency impedance varies with catheter position and tissue contact but not body surface area over a broad patient size. (abstr.) NASPE 14th Annual Scientific Session May 5-8, 1993; San Diego
140. Werner J (1984) *Regelung der menschlichen Körpertemperatur*. de Gruyter, Berlin New York. S.64
141. Whipp BJ, Ward SA (1986) The normal respiratory response in exercise. in: Leff AR (eds.) *Cardiopulmonary exercise testing*. Grune & Stratton, Orlando, p45

## 7. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Martin Schlepper dafür, daß ich aus seiner kardiologischen Abteilung die Patienten rekrutieren und Daten der durchgeführten Untersuchungen in meine Arbeit integrieren durfte und während der Fertigstellung auf seine Erfahrungen zurückgreifen konnte.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Oberarzt PD Dr. Jörg Neuzner für die stets konstruktive Kritik und anregende Diskussionen sowie für die Überlassung des Themas. Viele gemeinsame Besprechungen führten zu neuen Ideen und anderen Gesichtspunkten.

Mein Dank gilt ebenso meinen Kollegen, insbesondere den Herren Dr. Tobias Plügge und Dr. Johannes Sperzel sowie Dr. Albrecht Elsässer für konstruktive Kritik an der Aus- und Bewertung der Ergebnisse.

Danke Herrn Bahavar bei der Hilfe zu den statistischen Berechnungen.

Für die Geduld und Rücksichtnahme während der Entstehung der Arbeit abschließend herzlichen Dank an meine Frau.

## 8. Lebenslauf

Name: Gregor Siemon

Geburtsdatum und -ort: 07.12.1966 in Alsfeld/Hessen;

Familienstand: verheiratet seit dem 12.8.93;

Kinder: Tochter Hannah, geboren am 8.2.96;  
Sohn Joschka, geboren am 21.11.97;

Schulbesuch: 1974 - 1976: Grundschule Horb a. Neckar;  
1976 - 1977: Grundschule Büdingen - Wolf;  
1977 - 1986: Wolfgang - Ernst - Schule in  
Büdingen;

Zivildienst: 1987 - 1988: Ableistung eines 20-monatigen  
Zivildienstes in der neurologischen Klinik Bad  
Salzhausen;

Studium: 1988 - 1993: Studium der Humanmedizin an  
der Justus - Liebig - Universität Gießen;  
28.4.93: Zweites Staatsexamen;  
1993 - 1994: Praktisches Jahr;  
7.11.94: Drittes Staatsexamen;

Ärztliche Tätigkeit: vom 01.12.1994 bis 31.12.96 als AiP/Assistent  
in der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim;  
vom 01.01.1997 bis 28.02.1998 als  
Assistenzarzt im Krankenhaus  
Sachsenhausen, Frankfurt/Main;  
seit 01.03.1998 als Assistenzarzt in der  
Elektrophysiologie im Städtischen Klinikum  
Ludwigshafen.